

PCT/JP99/07222

09/869101

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

22.12.99

REC'D 18 FEB 2000

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1998年12月24日

出願番号

Application Number:

平成10年特許願第366870号

出願人

Applicant(s):

藤沢薬品工業株式会社

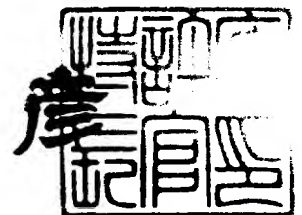
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 2月 4日

Commissioner
Patent Office

近藤隆彦



【書類名】 特許願
 【整理番号】 D1-006
 【提出日】 平成10年12月24日
 【あて先】 特許庁長官 殿
 【国際特許分類】 C07D235/04
 【発明の名称】 ベンズイミダゾール誘導体
 【請求項の数】 6
 【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県姫路市飾磨区構 1049-32

【氏名】 山崎 則次

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市千現 1-14-14-204

【氏名】 井本 隆文

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市千現 1-14-14-403

【氏名】 平邑 隆弘

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市花畑 2-13-12-201

【氏名】 河内 美穂

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市緑が丘 8-2

【氏名】 奥 照夫

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市梅園 2-31-15

【氏名】 茅切 浩

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市松代 2-25-10

【氏名】 澤田 仁

【特許出願人】

【識別番号】 000005245

【氏名又は名称】 藤沢薬品工業株式会社

【代表者】 藤山 朗

【代理人】

【識別番号】 100102978

【弁理士】

【氏名又は名称】 清水 初志

【選任した代理人】

【識別番号】 100108774

【弁理士】

【氏名又は名称】 橋本 一憲

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 041092

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

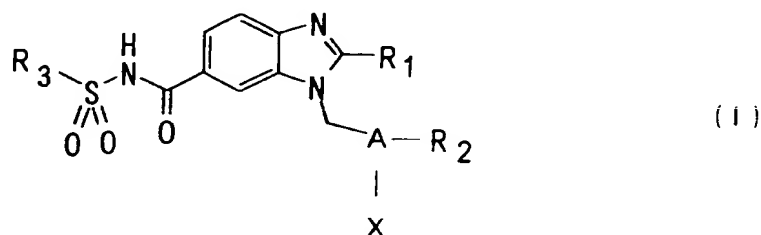
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ベンズイミダゾール誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下式 (I)

【化 1】



(式中、 R_1 は低級アルキル基または低級アルキルオキシ低級アルキル基であり

R_2 は水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 から 8 のアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリールオキシ低級アルキル基、炭素数 1 から 8 のアルキルオキシ基、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ基、低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基、アリール低級アルキルオキシ基、炭素数 3 から 8 のアルキニル基、ハロ低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルアミノ基、N-置換低級アルキルアミノ基、チエニル基、フリル基、またはモルホリノ基であり、 R_3 は低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、低級アルキルアリール基、アリール低級アルケニル基、ハロチエニル基、低級アルキルアミノ基またはアリール低級アルキルアミノ基であり、

A はベンゼン環、ナフタレン環またはピリジン環を表し、

X はハロゲン原子を表す。)

で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその塩。

【請求項 2】 A がベンゼン環である、請求項 1 に記載のベンズイミダゾール誘導体またはその塩。

【請求項 3】 低級アルキル基、低級アルキルオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、アリールオキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ低級

アルキルオキシ基、低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基、アリール低級アルキルオキシ基、ハロ低級アルキル基、低級アルキルチオ基、N-置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルケニル基、低級アルキルアリール基、アリール低級アルケニル基、低級アルキルアミノ基およびアリール低級アルキルアミノ基の低級アルキルまたは低級アルケニル部分の炭素数が1から6であり、低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基の低級シクロアルキル部分の炭素数3から7であり、ならびにアリール基、アリール低級アルキル基、アリールオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基およびアリール低級アルキルアミノのアリール部分がフェニル基である、請求項2に記載のベンズイミダゾール誘導体またはその塩。

【請求項4】 R_1 がメチル基またはメチルオキシメチル基であり、
 R_2 は水素原子、炭素数2から7のアルキル基、フェニル基、フェニルエチル基、
フェニルオキシメチル基、炭素数1から8のアルキルオキシ基、（2-メチル
オキシエチル）オキシ基、シクロペンチルメチルオキシ基、ベンジルオキシ基、
炭素数5から7のアルキニル基、トリフルオロメチル基、メチルチオ基、ブチリ
ルアミノ基、N-メチルペンチルアミノ基、チエニル基、フリル基、またはモル
ホリノ基であり、 R_3 はブチル基、ペンチル基、ペンテニル基、フェニル基、メ
チルフェニル基、フェニルエテニル基、クロロチエニル基、炭素数2から6のアル
キル基置換されているアミノ基、またはベンジルアミノ基である、請求項3に
記載のベンズイミダゾール誘導体またはその塩。

【請求項5】 1-（2，4-ジクロロベンジル）-2-メチル-6-（（3-メチルベンゼン）スルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール、1-（（1-ブロモナフタレン-2-イル）メチル）-2-メチル-6-（（4-メチルベンゼン）スルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール、6-（1-ブタンズルホニルカルバモイル）-1-（4-ブロモ-2-クロロベンジル）-2-メチル

、6-(1-ブタンシルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロ-4-フェニ
ルペンジリル)-3-メチルベンゾイミダゾール-1-(2-クロロ-4-

フェニルエチル)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スル
 ホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(フェニル
 オキシメチル)ベンジル)-2-メチル-6-((E)- (1-ペント-1-エ
 ン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(
 フェニルオキシメチル)ベンジル)-2-メチル-6-((E)- (2-フェニ
 ルエテン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(1-ブタン
 スルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(フェニルオキシメチル)ベ
 ンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(フェニル
 オキシメチル)ベンジル)-2-メチル-6-((3-メチルベンゼン)スルホ
 ニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(n-オクチ
 ルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイ
 ル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(n-オクチルオキシ)ベン
 ジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)
 ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(n-ヘキシルオキシ)ベンジ
 ル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダ
 ザール、1-(2-クロロ-4-(n-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチル
 -6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2
 -クロロ-4-(n-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-((4-
 メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-n
 -ブチルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベン
 ゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-
 (n-プロピルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニ
 ルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(n-プロピル
 オキシ)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカ
 ルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(メチルオキシ)ベ
 ンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイ
 ミダゾール、1-(2-クロロ-4-(メチルオキシ)ベンジル)-2-メチル
 -6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール
 、1-(2-クロロ-4-((2-メチルオキシエチル)オキシ)ベンジル)-

2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-((2-メチルオキシエチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-((E)-1-ペント-1-エンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((3-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((E)-(2-フェニルエテン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((5-クロロ-2-チオフエン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((E)-1-ペント-1-エンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(2-チエニル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(2-チエニル)ベンジル)-2-メチル-6-((E)-1-ペント-1-エンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジ

ル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチル-6-((E)-1-ペント-1-エンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジ

ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-6-(
 (5-クロロ-2-チオフェン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルベン
 ズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロ
 ロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2
 -クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチル-6-((E)-1-ペン
 ト-1-エンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロ
 ロ-4-フェニルベンジル)-2-(メチルオキシメチル)-6-(1-ペンタ
 ンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-フェ
 ニルベンジル)-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-2
 -(メチルオキシメチル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(1-
 ペンチン-1-イル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニル
 カルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(1-ペンチン-
 1-イル)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニル
 カルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシン-
 1-イル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイ
 ル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシン-1-イル)
 ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイ
 ル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(1-ヘプチン-1-イル)
 ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズ
 イミダゾール、1-(2-クロロ-4-(1-ヘプチン-1-イル)ベンジル)
 -2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズ
 イミダゾール、1-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチル-6-(
 1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ
 -4-エチルベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニ
 ルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-n-ブチル-2-クロロベン
 ジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミ
 ダゾール、1-(4-n-ブチル-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((
 (4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(
 2-クロロ-4-(1-ペンチル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタ

ンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(1-ペンチル)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチル-6-((E)-1-ペント-1-エンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチル-6-((E)-(2-フェニルエテン)スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチル-6-((5-クロロ-2-チオフエン)スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(1-ヘプチル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(1-ヘプチル)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-6-((3-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-6-((E)-(2-フェニルエテン)スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-6-((5-クロロ-2-チオフエン)スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1

(2-クロロ-4-(N-メチル-1-ペンチルアミノ)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール

ル、1-(4-(n-ブチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-(n-ブチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-モルホリノベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-モルホリノベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-6-((n-プロピルアミノスルホニル)カルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-6-((n-プロピルアミノスルホニル)カルバモイル)ベンズイミダゾール、6-((n-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-6-((n-ヘキシルアミノスルホニル)カルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-((ベンジルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-6-((N-エチルアミノスルホニル)カルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((N-n-プロピルアミノスルホニル)カルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-6-((n-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((N-n-ペンチルアミノスルホニル)カルバモイル)ベンズイミダゾール、6-((ベンジルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-((N-n-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-

1-(2-クロロ-4-(メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(エチルオキシ)ベンジル)-6-((N-エチルアミノスルホニル)カルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(エチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-((n-プロピルアミノスルホニル)カルバモイル)ベンズイミダゾール、6-((n-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(エチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(ペンチルオキシ)ベンジル)-6-((n-エチルアミノスルホニル)カルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-((n-プロピルアミノスルホニル)カルバモイル)ベンズイミダゾール、6-((n-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-6-((n-エチルアミノスルホニル)カルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチル-6-((n-プロピルアミノスルホニル)カルバモイル)ベンズイミダゾール、6-((n-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-((ベンジルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチル-6-((N-n-プロピルアミノスルホニル)カルバモイル)ベンズイミダゾール、6-((N-n-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-((N-n-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-n-ヘキシルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールからなる群より

体または医薬として許容されるその塩を有効成分として含有する、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、多嚢胞性卵巣症候群、高脂

質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、高血圧症、狭心症、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、腎炎、悪液質、膵炎、またはPTCA後の再狭窄の予防または治療のための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規なベンズイミダゾール誘導体に関し、さらに詳しくは血糖降下活性またはPDE5阻害作用を有する新規なベンズイミダゾール誘導体または医薬として許容されるその塩に関する。また本発明は上記ベンズイミダゾール誘導体または医薬として許容されるその塩を有効成分として含有する医薬製剤に関する。

【0002】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、新規なベンズイミダゾール誘導体または医薬として許容されるその塩、並びに上記ベンズイミダゾール誘導体または医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性骨減少症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症等）、多嚢胞性卵巢症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、高血圧症、狭心症、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症等）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリン等により誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮的動脈形成術後のもの

）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンズ（例えば器質的インポテンズ、精神的インポテンズ等）、腎炎、悪液質（例えば、癌・結核・内分泌性疾患およびエイズ等の慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振等による進行性の体重減少）、肺炎、またはPTCA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を提供することを課題とする。

【0003】

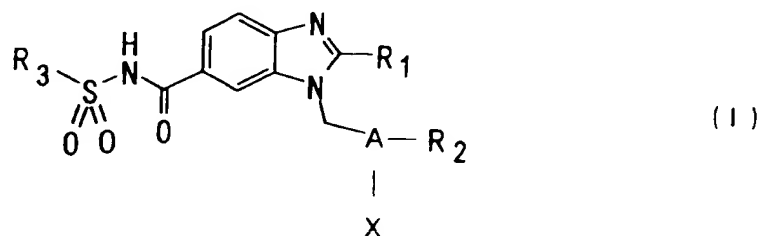
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、次式（I）で表される新規なベンズイミダゾール誘導体または医薬として許容されるその塩を提供し、さらに、該化合物または医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性骨減少症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症等）、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、高血圧症、狭心症、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症等）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリン等により誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮的動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、自己免疫疾患、アレルギー性鼻

、悪液質（例えば、癌・結核・内分泌性疾患およびエイズ等の慢性疾患における脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振等による進行性の体重減少）、肺炎

、またはPTCA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を提供した。

【化2】



(式中、 R_1 は低級アルキル基または低級アルキルオキシ低級アルキル基であり

R_2 は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1から8のアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリールオキシ低級アルキル基、炭素数1から8のアルキルオキシ基、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ基、低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基、アリール低級アルキルオキシ基、炭素数3から8のアルキニル基、ハロ低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルアミノ基、N-置換低級アルキルアミノ基、チエニル基、フリル基、またはモルホリノ基であり、 R_3 は低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、低級アルキル基アリール基、アリール低級アルケニル基、ハロチエニル基、低級アルキルアミノ基またはアリール低級アルキルアミノ基であり、

Aはベンゼン環、ナフタレン環またはピリジン環を表し、

Xはハロゲン原子を表す。)

【0004】

上記式(I)において、Aは好ましくはベンゼン環である。A上の置換位置は特に限定されない。また、上記の置換基における低級アルキルまたは低級アルケニル部分の炭素数が1から6、低級シクロアルキル部分の炭素数が3から7、およびアリール部分がフェニル基であることが好ましい。さらに好ましくは、 R_1 はメチル基またはメチルオキシメチル基であり、 R_2 は水素原子、炭素数2から7のアルキル基、フェニル基、フェニルエチル基、フェニルオキシメチル基、炭

素数 1 から 8 のアルキルオキシ基、(2-メチルオキシエチル)オキシ基、シクロペンチルメチルオキシ基、ベンジルオキシ基、炭素数 5 から 7 のアルキニル基、トリフルオロメチル基、メチルチオ基、ブチリルアミノ基、N-メチルペンチルアミノ基、チエニル基、フリル基、またはモルホリノ基であり、 R_3 はブチル基、ペンチル基、ペンテニル基、フェニル基、メチルフェニル基、フェニルエテニル基、クロロチエニル基、炭素数 2 から 6 のアルキル基置換されているアミノ基、またはベンジルアミノ基である。

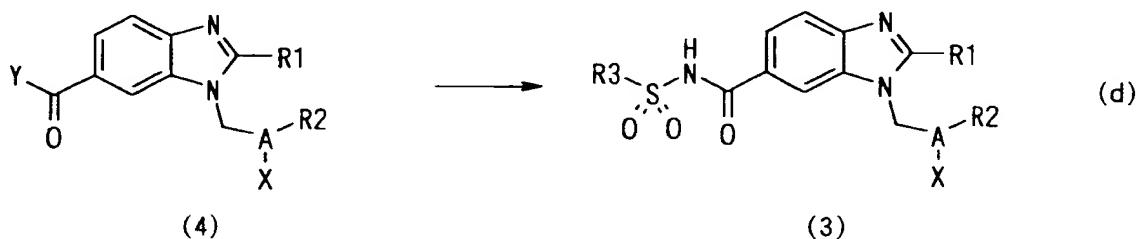
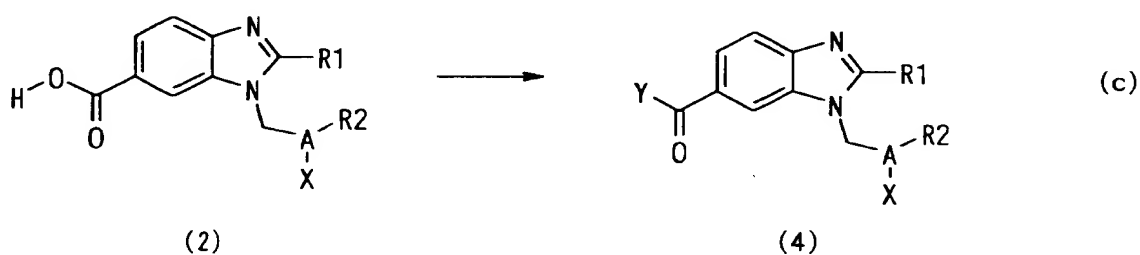
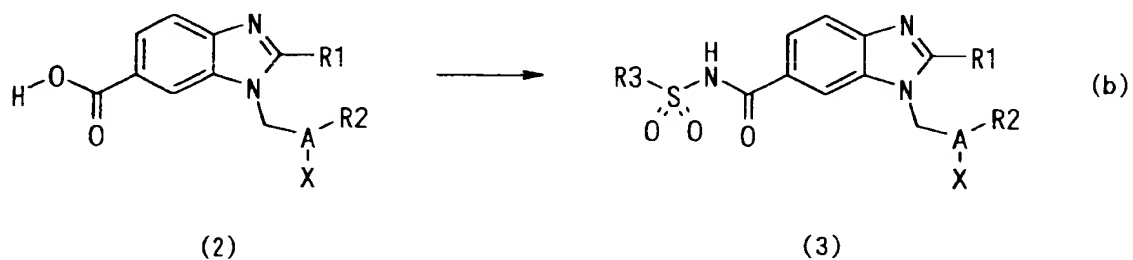
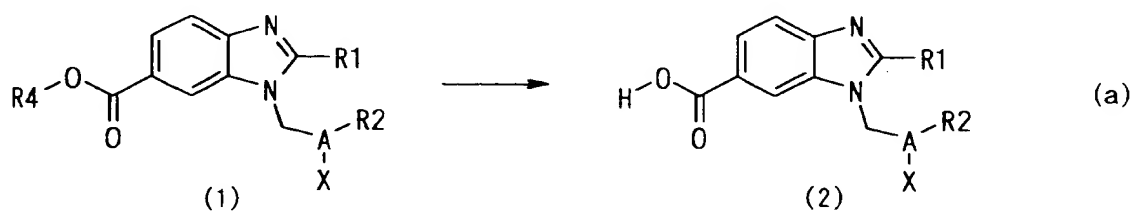
【0005】

【発明の実施の形態】

本発明によって提供されるベンズイミダゾール誘導体は、以下の反応式 (a) ~ (m) に従って製造できる。

【0006】

【化 3】



(反応式(a)～(d)において、R1、R2、R3、A、Xはそれぞれ前記と同様の意味を表し、R4はカルボキシ保護基であり、Yはハロゲン原子である。)

【0007】

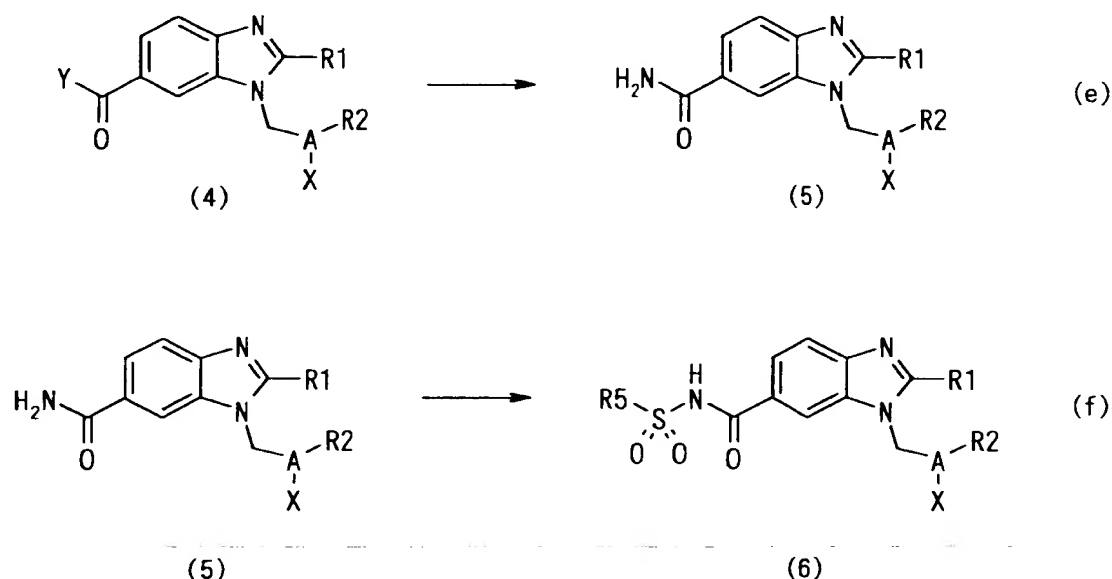
式(1)の化合物においてR4は、アルキル基、アリール基、アリールメチル基、トリアルキルシリル基に代表されるTheodora W. Greene著、「Protective Gro

ups In Organic Synthesis」、p187～192、John Wiley & Sons, Inc.に記載のカルボキシ保護基であり、そこに記載されている脱保護条件により、式（１）の化合物は式（２）の化合物に変換できる。最も代表的なカルボキシ保護基はアルキル基であり、水素化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基によって加水分解することにより式（２）の化合物に変換できる（反応式（a））。式（２）の化合物に、N，N′－カルボニルジイミダゾール、1－（3－ジメチルアミノプロピル）－3－エチルカルボジイミドまたはその塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、塩化イソブチルオキシカルボニル、塩化イソブチロイル、塩化ピバロイル、イソブチルクロロホルメート、ジフェニルホスホリルアジド、シアノリン酸ジエチル等に代表されるカルボン酸活性化剤を作用させた後、ジアザビシクロウンデセン、トリエチルアミン、4－ジメチルアミノピリジン、N，N－ジメチルアニリン、ピリジン、N－メチルモルホリン、N－エチルピペリジン、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、t－ブトキシカリウム、ナトリウムエトキシド等により式（３）の化合物が得られる（反応式（b））。式（２）とカルボン酸活性化剤との反応により得られる化合物は単離しても単離しなくてもよい。さらに、式（２）とカルボン酸活性化剤との反応により得られる化合物に対し、スルホンアミド類の塩またはスルファミド類の塩を作用させても式（３）の化合物が合成できる。ここでいう塩とは、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などの無機塩あるいはジアザビシクロウンデセン、トリエチルアミン、4－ジメチルアミノピリジン、N，N－ジメチルアニリン、ピリジン、N－メチルモルホリン、N－エチルピペリジンなどの有機塩基との塩である。

、オキシ塩化リン、塩化オキサリル、三臭化リン等により式(4)で表される酸
 のイオン交換が可能である(反応式(4))。塩基の存在下または非存在

在下で、式(4)の化合物とスルホンアミド類もしくはその塩またはスルファミド類もしくはその塩から式(3)の化合物が合成できる。

【化4】



(反応式(e)及び(f)において、R1、R2、A、Y、Xはそれぞれ前記と同様の意味を表し、R5は低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、低級アルキルアリール基、アリール低級アルケニル基またはハロチエニル基である。)

【0009】

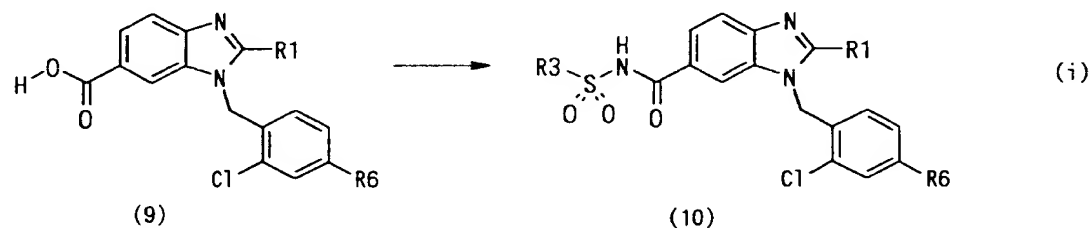
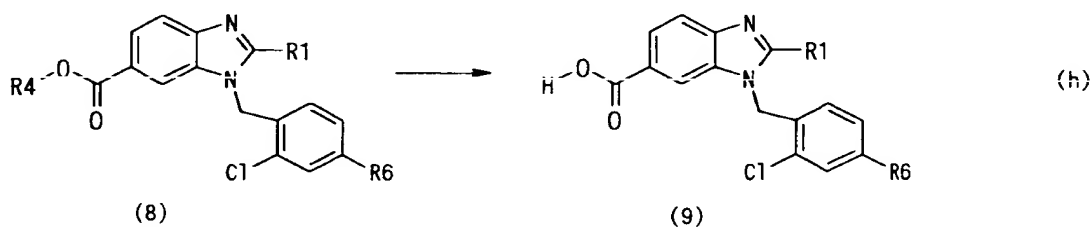
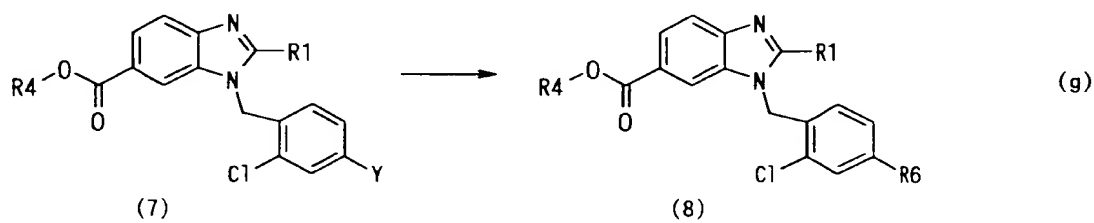
式(4)の化合物とアンモニアもしくはその塩またはアンモニア水から式(5)の化合物が合成できる(反応式(e))。また、式(1)の化合物とアンモニアもしくはその塩またはアンモニア水からも式(5)の化合物は合成できる。また、反応式(b)において式(2)とカルボン酸活性化剤とで生成した中間体にアンモニアもしくはその塩またはアンモニア水を作用させても式(5)の化合物が得られる。塩基の存在下または非存在下、式(5)の化合物とスルホニルクロリド類から式(6)の化合物を合成できる。

【0010】

式(1)から(6)の化合物において、R1、R2、R3、R5に反応性の置換基が結合している場合、反応式(a)から(f)の工程の間または最終工程で

置換基の入れ替えを行うことができる。たとえば、反応式 (g) から (m) の方法が挙げられる。

【化 5】

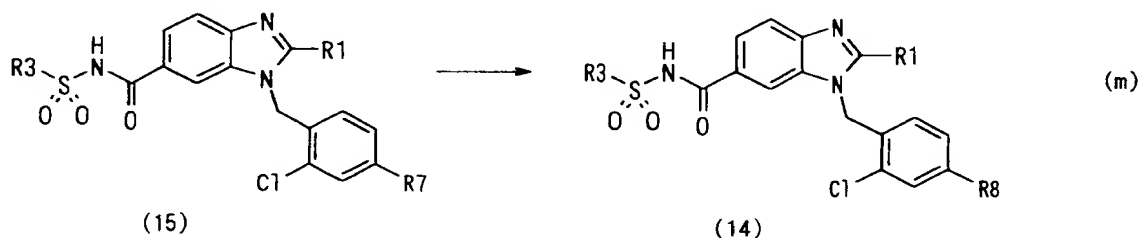
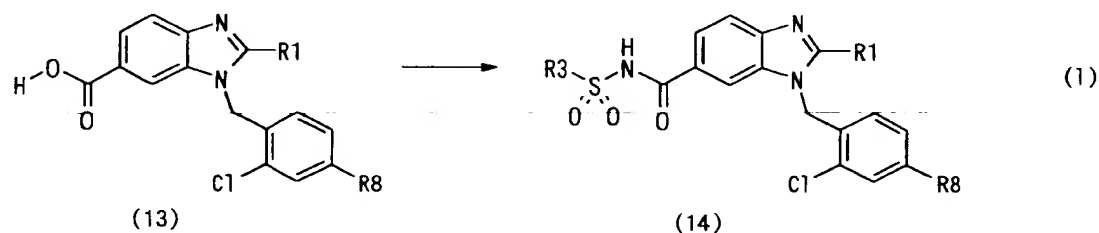
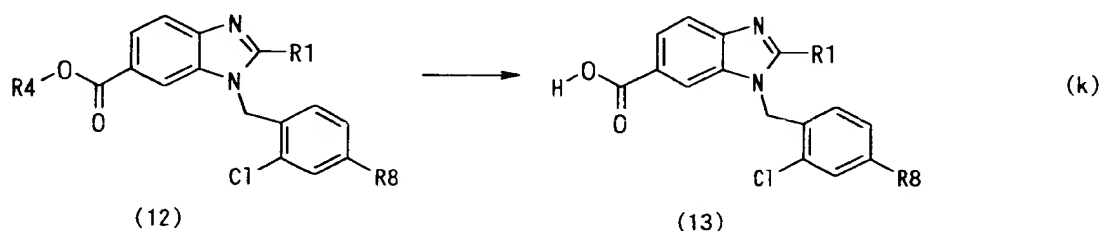
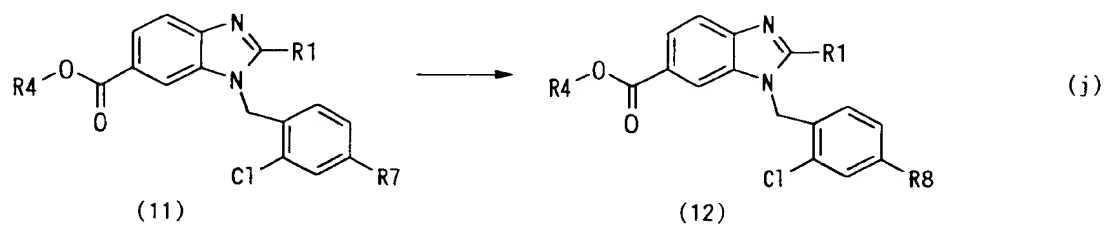


(反応式 (g) ~ (i) において、R1, R3, R4 および Y はそれぞれ前記と同様の意味を表す。R6 はアルケニル基、アリール低級アルケニル基、アルキニル基、アリール基、チエニル基、またはフリル基である。)

【0011】

反応式 (g) から (i) に示すように、式 (7) の化合物に対してパラジウム触媒の存在下でアリール硼酸、チエニル硼酸、フリル硼酸、アルケン、アリールアルケン、またはアルキンを作用させることにより式 (8) の化合物が合成できる。式 (8) の化合物は反応式 (a) (b) と同様の反応式 (h) (i) の方法

【化 6】



(反応式(j)～(m)において、R1、R3、R4、はそれぞれ前記と同様の意味を表す。R7はアルケニル基、アリール低級アルケニル基、またはアルキニル基であり、R8はアルキル基またはアリールアルキル基である。)

【0012】

また、反応式(j)に示すように、式(11)の化合物を酸化白金に代表される水素化触媒により還元して、式(12)の化合物を合成することができる。式(12)の化合物は反応式(a)(b)と同様の反応式(k)(l)の方法により式(14)の化合物に導くことができる。酸化白金に代表される水素化触媒に

よる還元により、式(15)の化合物からも式(14)の化合物が合成できる(反応式(m))。

【0013】

上記各反応の中間体はいずれも、必要に応じ通常の合成時に用いられる精製法、即ち再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製して用いることも可能である。反応の最終生成物である本発明の化合物は、必要に応じ通常の合成時に用いられる精製法、即ち再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製できる。また、化合物の同定は、NMRスペクトル分析、マススペクトル分析、IRスペクトル分析、元素分析、融点測定等により行われる。

【0014】

本明細書の上記および以下の記載において、本発明がその範囲内に包含する種々の定義の好ましい例および詳細を以下に説明する。

【0015】

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子が挙げられる。好適には、塩素原子および臭素原子である。

【0016】

低級なる語は特に断りのない限り、炭素原子数1~6を意味し、低級アルキル基の好適なものとしてはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペンチル基、t-ペンチル基、2-メチルブチル基、n-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、3,3-ジメチ

【0017】

低級アルキル基の好適な例としては、直鎖または分岐した低級アルケニル基

、例えばエチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、3-ブチル基、1, 3-ブタジエニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、および1, 4-メチルペンテニル基等があげられる。

【0018】

炭素数1から8のアルキル基とはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペンチル基、t-ペンチル基、2-メチルブチル基、n-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、3-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、n-ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、2-エチルペンチル基、3-エチルペンチル基、4-エチルペンチル基、1, 1-ジメチルペンチル基、2, 2-ジメチルペンチル基、3, 3-ジメチルペンチル基、4, 4-ジメチルペンチル基、1-プロピルブチル基、n-オクチル基、1-メチルヘプチル基、6-メチルヘプチル基、1, 1-ジメチルヘキシル基、2, 2-ジメチルヘキシル基、5, 5-ジメチルヘキシル基、2, 3-ジメチルヘキシル基、3, 5-ジメチルヘキシル基等の直鎖状または分岐状のアルキル基である。

【0019】

炭素数1から8のアルキルオキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、i-プロピルオキシ基、n-ブチルオキシ基、i-ブチルオキシ基、sec-ブチルオキシ基、t-ブチルオキシ基、n-ペンチルオキシ基、i-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-メチルブトキシ基、n-ヘキシルオキシ基、i-ヘキシルオキシ基、t-ヘキシルオキシ基、sec-ヘキシルオキシ基、2-メチルペ

ンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1-エチルブチルオキシ基、2-エチルブチルオキシ基、1, 1-ジメチルブチルオキシ基、2, 2-ジメチルブチルオキシ基、3, 3-ジメチルブチルオキシ基、1-エチル-1-メチルプロピルオキシ基、n-ヘプチルオキシ基、1-メチルヘキシルオキシ基、1-エチルペンチルオキシ基、1, 1-ジメチルペンチルオキシ基、2, 2-ジメチルペンチルオキシ基、1-プロピルブチルオキシ基、n-オクチルオキシ基、3-メチルヘプチルオキシ基、2-エチルヘキシルオキシ基、2, 2-ジメチルヘキシルオキシ基、3, 3-ジメチルヘキシルオキシ基、1-プロピルペンチルオキシ基等が挙げられる。

【0020】

低級アルキルオキシ低級アルキル基とは、前記アルキルオキシ基の炭素数1から6のものに前記低級アルキル基が結合したものを意味し、例えば、メチルオキシメチル基、1-メチルオキシエチル基、2-メチルオキシエチル基、2-メチルオキシプロピル基、3-メチルオキシプロピル基、4-メチルオキシブチル基、5-メチルオキシペンチル基、1-メチルオキシヘキシル基、2-メチルオキシヘキシル基、3-メチルオキシヘキシル基、4-メチルオキシヘキシル基、5-メチルオキシヘキシル基、6-メチルオキシヘキシル基、エチルオキシメチル基、n-プロピルオキシメチル基、i-プロピルオキシメチル基、n-ブチルオキシメチル基、sec-ブチルオキシメチル基、t-ブチルオキシメチル基、2-ブチルオキシブチル基、4-i-ブチルオキシブチル基、6-n-ブチルオキシヘキシル基、3-メチルオキシ-2, 2-ジメチルプロピル基等が挙げられる。

【0021】

低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ基とは、前記低級アルキルオキシ低級アルキル基に酸素原子が結合したものを意味し、例えば、(メチルオキシメチル

ピル)オキシ基、(4-メチルオキシブチル)オキシ基、(5-メチルオキシヘキシル)オキシ基、(3-メチルオキシ-2, 2-ジメチルプロピル)オキシ基、(1-メチルオキシエチル)オキシ基、(2-メチルオキシエチル)オキシ基、(2-メチルオキシプロピル)オキシ基、(3-メチルオキシプロピル)オキシ基、(4-メチルオキシブチル)オキシ基、(5-メチルオキシペンチル)オキシ基、(1-メチルオキシヘキシル)オキシ基、(2-メチルオキシヘキシル)オキシ基、(3-メチルオキシヘキシル)オキシ基、(4-メチルオキシヘキシル)オキシ基、(5-メチルオキシヘキシル)オキシ基、(6-メチルオキシヘキシル)オキシ基、(エチルオキシメチル)オキシ基、(n-プロピルオキシメチル)オキシ基、(i-プロピルオキシメチル)オキシ基、(n-ブチルオキシメチル)オキシ基、(sec-ブチルオキシメチル)オキシ基、(t-ブチルオキシメチル)オキシ基、(2-ブチルオキシブチル)オキシ基、(4-i-ブチルオキシブチル)オキシ基、(6-n-ブチルオキシヘキシル)オキシ基等が挙げられる。

シヘキシル)オキシ基、(3-メチルオキシヘキシル)オキシ基、(4-メチルオキシヘキシル)オキシ基、(5-メチルオキシヘキシル)オキシ基、(6-メチルオキシヘキシル)オキシ基、(エチルオキシメチル)オキシ基、(n-プロピルオキシメチル)オキシ基、(i-プロピルオキシメチル)オキシ基、(n-ブチルオキシメチル)オキシ基、(sec-ブチルオキシメチル)オキシ基、(t-ブチルオキシメチル)オキシ基、(2-ブチルオキシブチル)オキシ基、(4-i-ブチルオキシブチル)オキシ基、(6-n-ブチルオキシヘキシル)オキシ基、(3-メチルオキシ-2,2-ジメチルプロピル)オキシ基等が挙げられる。

【0022】

低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基とは、前記アルキルオキシ基の炭素数1から6のものに炭素数3~7のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、およびシクロヘプチル基等が結合したものを意味し、例えば、(シクロプロピルメチル)オキシ基、(2-シクロプロピルエチル)オキシ基、(シクロブチルメチル)オキシ基、(3-シクロブチルプロピル)オキシ基、(シクロペンチルメチル)オキシ基、(2-シクロペンチルエチル)オキシ基、(4-シクロペンチルブチル)オキシ基、(シクロヘキシルメチル)オキシ基、(1-シクロヘキシルエチル)オキシ基、(2-シクロヘキシルエチル)オキシ基、(3-シクロヘキシルプロピル)オキシ基、(2-シクロヘキシルプロピル)オキシ基、(1-シクロヘキシルプロピル)オキシ基、(4-シクロヘキシルブチル)オキシ基、(3-シクロヘキシルブチル)オキシ基、(2-シクロヘキシルブチル)オキシ基、(6-シクロヘキシルヘキシル)オキシ基、(1-シクロヘキシルブチル)オキシ基、およびシクロヘプチルメチルオキシ基等が例示される。

【0023】

アリール基は、炭素数6~10のもの、例えばフェニル基、ナフチル基等を含み、単にナフチル基といった場合は、1-ナフチル基、2-ナフチル基を含む。

【0024】

アリール低級アルキル基は、ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニ

ルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、ナフチルプロピル基、ナフチルブチル基、ナフチルペンチル基、ナフチルヘキシル基等、前記アリール基が結合した前記低級アルキル基を意味する。

【 0 0 2 5 】

アリールオキシ低級アルキル基とは、前記アリール基が酸素原子を介して前記低級アルキル基に結合したものを意味し、例えば、（フェニルオキシ）メチル基、（１－ナフチルオキシ）メチル基、（２－ナフチルオキシ）メチル基、１－（フェニルオキシ）エチル基、２－（フェニルオキシ）エチル基、１－（１－ナフチルオキシ）エチル基、１－（２－ナフチルオキシ）エチル基、２－（１－ナフチルオキシ）エチル基、２－（２－ナフチルオキシ）エチル基、１－（フェニルオキシ）プロピル基、２－（フェニルオキシ）プロピル基、３－（フェニルオキシ）プロピル基、１－（１－ナフチルオキシ）プロピル基、１－（２－ナフチルオキシ）プロピル基、２－（１－ナフチルオキシ）プロピル基、２－（２－ナフチルオキシ）プロピル基、３－（１－ナフチルオキシ）プロピル基、３－（２－ナフチルオキシ）プロピル基、４－（フェニルオキシ）ブチル基、５－（フェニルオキシ）ペンチル基、６－（フェニルオキシ）ヘキシル基等が例示される。

【0026】

アリール低級アルキルオキシ基とは、前記アリール基が前記アルキルオキシ基の炭素数 1 から 6 のものに結合したものを意味し、例えば、ベンジルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基、(1-フェニルエチル)オキシ基、(2-フェニルエチル)オキシ基、(1-ナフチルエタン-1-イル)オキシ基、(2-ナフチルエタン-1-イル)オキシ基、(1-ナフチルエタン-2-イル)オキシ基、(2-ナフチルエタン-2-イル)オキシ基、(1-フェニルプロピル)オキシ基、(2-フェニルプロピル)オキシ基、(3-

-イル)オキシ基、(2-ナフチルフロハニ-2-イル)オキシ基、(1-ナフ
チルフロハニ-2-イル)オキシ基、(2-ナフチルフロハニ-1-イル)オキシ

シ基、(4-フェニルブチル)オキシ基、(2-ナフチルブタン-4-イル)オキシ基、(5-フェニルペンチル)オキシ基、(2-ナフチルペンタン-5-イル)オキシ基、(6-フェニルヘキシル)オキシ基、(1-ナフチルヘキサ-6-イル)オキシ基等が例示される。

【0027】

低級アルキルアリール基とは、前記低級アルキル基が前記アリール基に結合したものを意味し、例えば、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2,3-ジメチルフェニル基、2,4-ジメチルフェニル基、2,5-ジメチルフェニル基、2,6-ジメチルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、3,5-ジメチルフェニル基、2,3,5,6-テトラメチルフェニル基、ペンタメチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-n-プロピルフェニル基、2-i-プロピルフェニル基、3-n-プロピルフェニル基、3-i-プロピルフェニル基、4-n-プロピルフェニル基、4-i-プロピルフェニル基、2,4,6-トリ-i-プロピルフェニル基、2-n-ブチルフェニル基、2-i-ブチルフェニル基、2-t-ブチルフェニル基、3-n-ブチルフェニル基、3-i-ブチルフェニル基、3-t-ブチルフェニル基、4-n-ブチルフェニル基、4-i-ブチルフェニル基、4-t-ブチルフェニル基、4-n-ペンチルフェニル基、4-i-ペンチルフェニル基、4-t-ペンチルフェニル基、4-n-ヘキシルフェニル基、2-メチルナフタレン-1-イル基、3-メチルナフタレン-1-イル基、4-メチルナフタレン-1-イル基、5-メチルナフタレン-1-イル基、6-メチルナフタレン-1-イル基、7-メチルナフタレン-1-イル基、8-メチルナフタレン-1-イル基、1-メチルナフタレン-2-イル基、3-メチルナフタレン-2-イル基、4-メチルナフタレン-2-イル基、5-メチルナフタレン-2-イル基、6-メチルナフタレン-2-イル基、7-メチルナフタレン-2-イル基、8-メチルナフタレン-2-イル基、5,8-ジメチルナフタレン-1-イル基、5,8-ジメチルナフタレン-2-イル等が例示される。

【0028】

アリール低級アルケニル基は、前記アリール基が前記低級アルケニル基に結合

したものを意味し、例えば、1-フェニルエテニル基、2-フェニルエテニル基、1-フェニル-1-プロペニル基、2-フェニル-1-プロペニル基、3-フェニル-1-プロペニル基、1-フェニル-2-プロペニル基、2-フェニル-2-プロペニル基、3-フェニル-2-プロペニル基、1-フェニル-1-ブテニル基、2-フェニル-1-ブテニル基、4-フェニル-2-ブテニル基、3-フェニル-2-プロペニル基、2-フェニル-1-ペンテニル基、2-フェニル-3-ペンテニル基、2-フェニル-1-ペンテニル基、2-フェニル-1-ヘキセニル基等が例示される。

【0029】

炭素数3から8のアルキニル基としては、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、2-ブチン-1-イル基、3-ブチン-1-イル基、3-ブチン-2-イル基、1-ペンチン-1-イル基、2-ペンチン-1-イル基、4-ペンチン-1-イル基、3-ペンチン-2-イル基、1-ヘキシン-1-イル基、3-ヘキシン-1-イル基、5-ヘキシン-1-イル基、1-ヘキシン-3-イル基、2-ヘキシン-4-イル基、1-ヘプチン-1-イル基、1-オクチン-1-イル基、3-メチル-1-ペンチン-1-イル基、4-メチル-1-メチル-1-ペンチン-1-イル基等が例示される。

【0030】

ハロ低級アルキル基とは、前記ハロゲン原子が置換した前記低級アルキル基であり、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、ブロモメチル基、ジブロモメチル基、トリブロモメチル基、イオドメチル基、1-フルオロエチル基、1-クロロメチル基、1-ブロモメチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロメチル基、2-ブロモメチル基、1, 1-ジフルオロエチル基、1, 1-ジクロロエチル基、1, 1-ジブロモエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2-ジ

ロエチル基、ヘプタフルオロエチル基、1-フルオロプロピル基、1-クロロフ

ロエチル基、ヘプタフルオロエチル基、1-フルオロプロピル基、1-クロロフ

ル基、2-ブロモプロピル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、3-ブロモプロピル基、1, 1-ジフルオロプロピル基、1, 1-ジクロロプロピル基、1, 1-ジブロモプロピル基、1, 2-ジフルオロプロピル基、1, 2-ジクロロプロピル基、1, 2-ジブロモプロピル基、2, 3-ジフルオロプロピル基、2, 3-ジクロロプロピル基、2, 3-ジブロモプロピル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピル基、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル基、2-フルオロブチル基、2-クロロブチル基、2-ブロモブチル基、4-フルオロブチル基、4-クロロブチル基、4-ブロモブチル基、4-イオドブチル基、3, 4-ジクロロブチル基、2, 4-ジブロモペンチル基、4, 4, 4-ペンタフルオロブチル基、2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-ヘプタフルオロブチル基、パーフルオロブチル基、2-フルオロペンチル基、2-クロロペンチル基、2-ブロモペンチル基、5-フルオロペンチル基、5-クロロペンチル基、3-イオドペンチル基、5-ブロモペンチル基、2-フルオロヘキシル基、2-クロロヘキシル基、2-ブロモヘキシル基、6-フルオロヘキシル基、6-クロロヘキシル基、6-ブロモヘキシル基、1, 3, 5-トリフルオロヘキシル基、パーフルオロヘキシル基等が例示される。

【0031】

低級アルキルチオ基とは炭素数6までの直鎖状および分岐状アルキルチオ基である。例えばメチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i-プロピルチオ基、n-ブチルチオ基、i-ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、t-ブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、i-ペンチルチオ基、sec-ペンチルチオ基、t-ジメチルプロピルチオ基、2-メチルブチルチオ基、n-ヘキシルチオ基、i-ヘキシルチオ基、t-ヘキシルチオ基、sec-ヘキシルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、3, 3-ジメチルブチルチオ基、および1-エチル-1-メチルプロピルチオ基等が挙げられる。

【0032】

低級アルキルアミノ基とは上記低級アルキル基にアミノ基が結合してものであ

り、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、*i*-プロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、*i*-ブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*t*-ブチルアミノ基、*n*-ペンチルアミノ基、*i*-ペンチルアミノ基、*sec*-ペンチルアミノ基、*t*-ペンチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、*n*-ヘキシルアミノ基、1-メチルペンチルアミノ基、2-メチルペンチルアミノ基、3-メチルペンチルアミノ基、4-メチルペンチルアミノ基、1-エチルブチルアミノ基、2-エチルブチルアミノ基、3-エチルブチルアミノ基、1, 1-ジメチルブチルアミノ基、2, 2-ジメチルブチルアミノ基、3, 3-ジメチルブチルアミノ基、および1-エチル-1-メチルプロピルアミノ基が挙げられる。

【 0 0 3 3 】

低級アルカノイルアミノ基とは低級アルカノイル基が結合したアミノ基であり、低級アルカノイル基としては、例えばメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、*n*-プロピルカルボニル基、*i*-プロピルカルボニル基、*n*-ブチルカルボニル基、*i*-ブチルカルボニル基、*sec*-ブチルカルボニル基、*t*-ブチルカルボニル基、*n*-ペンチルカルボニル基、*i*-ペンチルカルボニル基、*sec*-ペンチルカルボニル基、*t*-ペンチルカルボニル基、2-メチルブチルカルボニル基、*n*-ヘキシルカルボニル基、*i*-ヘキシルカルボニル基、*t*-ヘキシルカルボニル基、*sec*-ヘキシルカルボニル基、2-メチルペンチルカルボニル基、3-メチルペンチルカルボニル基、1-エチルブチルカルボニル基、2-エチルブチルカルボニル基、1, 1-ジメチルブチルカルボニル基、2, 2-ジメチルブチルカルボニル基、3, 3-ジメチルブチルカルボニル基、1-エチル-1-メチルプロピルカルボニル基等が挙げられる。

【 0 0 3 4 】

N-置換低級アルキルアミノ基とは、上記低級アルキルアミノ基の窒素原子が

【0035】

$$H^1(\mathbb{R}^n, \mathbb{R}) \cong \mathbb{R}^n, \quad H^2(\mathbb{R}^n, \mathbb{R}) \cong \mathbb{R}^{\binom{n}{2}}, \quad H^3(\mathbb{R}^n, \mathbb{R}) \cong \mathbb{R}^{\binom{n}{3}}, \quad \dots, \quad H^n(\mathbb{R}^n, \mathbb{R}) \cong \mathbb{R}.$$

ルメチルアミノ基、2-ナフチルメチルアミノ基、(1-フェニルエチル)アミノ基、(2-フェニルエチル)アミノ基、(1-ナフチルエタン-1-イル)アミノ基、(2-ナフチルエタン-1-イル)アミノ基、(1-ナフチルエタン-2-イル)アミノ基、(2-ナフチルエタン-2-イル)アミノ基、(1-フェニルプロピル)アミノ基、(2-フェニルプロピル)アミノ基、(3-フェニルプロピル)アミノ基、(1-ナフチルプロパン-1-イル)アミノ基、(2-ナフチルプロパン-1-イル)アミノ基、(1-ナフチルプロパン-2-イル)アミノ基、(2-ナフチルプロパン-2-イル)アミノ基、(1-ナフチルプロパン-3-イル)アミノ基、(2-ナフチルプロパン-3-イル)アミノ基、(4-フェニルブチル)アミノ基、(2-ナフチルブタン-4-イル)アミノ基、(5-フェニルペンチル)アミノ基、(2-ナフチルペンタン-5-イル)アミノ基、(6-フェニルヘキシル)アミノ基、(1-ナフチルヘキサン-6-イル)アミノ基等、前記アリール低級アルキル基が結合したアミノ基を意味する。

【0036】

ハロチエニル基とは、ハロゲン原子で置換されているチエニル基であり、フルオロチエニル基、クロロチエニル基、プロモチエニル基等が例示される。好ましくは、クロロチエニル基である。

【0037】

本発明のベンズイミダゾール誘導体の好適な塩は、無毒性で医薬として許容しうる慣用の塩であり、例えばナトリウム、カリウム等とのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等とのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩等の無機塩基との塩、およびトリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンアミン等との有機アミン塩、および塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等との無機酸塩、およびギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、酒石酸等との有機カルボン酸塩、およびメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等とのスルホン酸付加塩、およびアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の塩基性または酸性アミノ酸といった塩基との塩または酸付加塩が挙げられる。

【0038】

本発明の化合物は1か所以上の不斉中心を有することもあり、それゆえ、それらは鏡像体またはジアステレオマーとして存在しうる。さらに、アルケニル基を含有する式の若干の化合物は、シスまたはトランス異性体として存在しうる。いずれの場合にも、本発明はそれらの混合物および各個の異性体とともに包含するものである。

【0039】

本発明の化合物は互変異性体の形で存在する場合もあり、本発明はそれらの混合物および各個の互変異性体とともに包含するものである。

【0040】

本発明の化合物およびその塩は、溶媒和物の形をとることもありうるが、これも本発明の範囲に含まれる。溶媒和物としては、好ましくは、水和物およびエタノール和物が挙げられる。

【0041】

本発明の具体的な化合物としては、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-((3-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((3-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(2-フェニルエチル)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ

-4-(フェニルオキシメチル)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ

- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) - 1 - (2-クロロ-4-(フェニル
 オキシメチル) ベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ
 -4-(フェニルオキシメチル) ベンジル) - 2-メチル-6-(3-メチル
 ベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-
 4-(n-オクチルオキシ) ベンジル) - 2-メチル-6-(1-ペンタンスル
 ホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(n-オク
 チルオキシ) ベンジル) - 2-メチル-6-(4-メチルベンゼン) スルホニ
 ルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(n-ヘキシル
 オキシ) ベンジル) - 2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル
) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(n-ペンチルオキシ) ベンジ
 ル) - 2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダ
 ザール、1-(2-クロロ-4-(n-ペンチルオキシ) ベンジル) - 2-メチ
 ル-6-(4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾー
 ル、1-(4-n-ブチルオキシ-2-クロロベンジル) - 2-メチル-6-(
 (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(
 2-クロロ-4-(n-プロピルオキシ) ベンジル) - 2-メチル-6-(1-
 ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4
 -(n-プロピルオキシ) ベンジル) - 2-メチル-6-(4-メチルベンゼ
 ン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(
 メチルオキシ) ベンジル) - 2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバ
 モイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(メチルオキシ) ベンジ
 ル) - 2-メチル-6-(4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベ
 ンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(2-メチルオキシエチル) オキシ
) ベンジル) - 2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベ
 ンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(2-メチルオキシエチル) オキシ
) ベンジル) - 2-メチル-6-(4-メチルベンゼン) スルホニルカルバ
 モイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(シクロペンチルメチル
 オキシ) ベンジル) - 2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル
) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ

) ベンジル) - 2-メチル-6-((4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモ
 イル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオ
 キシ) ベンジル) - 2-メチル-6-((E)-1-ペント-1-エンスルホニ
 ルカルバモイル) ベンズイミダゾール、6-(ベンゼンスルホニルカルバモイル
) - 1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル) - 2-メチルベンズイミ
 ダゾール、1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル) - 2-メチル-6
 -((3-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1
 - (4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル) - 2-メチル-6-((E)-
 (2-フェニルエテン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(
 4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル) - 2-メチル-6-((5-クロロ
 -2-チオフエン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(4-
 ベンジルオキシ-2-クロロベンジル) - 6-(1-ブタンスルホニルカルバモ
 イル) - 2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシ-2-クロ
 ロベンジル) - 2-メチル-6-((E)-1-ペント-1-エンスルホニルカル
 バモイル) ベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)
 - 1-(2-クロロ-4-(2-チエニル) ベンジル) - 2-メチルベンズイミ
 ダゾール、1-(2-クロロ-4-(2-チエニル) ベンジル) - 2-メチル-
 6-((E)-1-ペント-1-エンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾ
 ール、6-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 1-(2-クロロ-4-(2
 -フリル) ベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4
 - (2-フリル) ベンジル) - 2-メチル-6-((3-メチルベンゼン) スル
 ホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(2-フリ
 ル) ベンジル) - 2-メチル-6-((E)-(2-フェニルエテン) スルホニ
 ルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(2-フリル)
 ベンジル) - 6-((5-クロロ-2-チオフエン) スルホニルカルバモイル)

ザール、1-(2-クロロ-4-(2-フリル) ベンジル) - 2-メチル-6-
 (ベンゼンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール

、 1- (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 2- (メチルオキシメチル) -
 6- (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、 1- (2-
 クロロ-4-フェニルベンジル) - 6- ((4-メチルベンゼン) スルホニルカル
 バモイル) - 2- (メチルオキシメチル) ベンズイミダゾール、 1- (2-ク
 ロロ-4- (1-ペンチン-1-イル) ベンジル) - 2-メチル-6- (1-ペ
 ンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、 1- (2-クロロ-4-
 (1-ペンチン-1-イル) ベンジル) - 2-メチル-6- ((4-メチルベン
 ゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、 1- (2-クロロ-4-
 (1-ヘキシン-1-イル) ベンジル) - 2-メチル-6- (1-ペンタンスル
 ホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、 1- (2-クロロ-4- (1-ヘキ
 シン-1-イル) ベンジル) - 2-メチル-6- ((4-メチルベンゼン) スル
 ホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、 1- (2-クロロ-4- (1-ヘブ
 チン-1-イル) ベンジル) - 2-メチル-6- (1-ペンタンスルホニルカル
 バモイル) ベンズイミダゾール、 1- (2-クロロ-4- (1-ヘブチン-1-
 イル) ベンジル) - 2-メチル-6- ((4-メチルベンゼン) スルホニルカル
 バモイル) ベンズイミダゾール、 1- (2-クロロ-4-エチルベンジル) - 2-
 メチル-6- (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、
 1- (2-クロロ-4-エチルベンジル) - 2-メチル-6- ((4-メチルベ
 ンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、 1- (4-n-ブチル
 -2-クロロベンジル) - 2-メチル-6- (1-ペンタンスルホニルカルバモ
 イル) ベンズイミダゾール、 1- (4-n-ブチル-2-クロロベンジル) - 2-
 メチル-6- ((4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミ
 ダゾール、 1- (2-クロロ-4- (1-ペンチル) ベンジル) - 2-メチル-
 6- (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、 1- (2-
 クロロ-4- (1-ペンチル) ベンジル) - 2-メチル-6- ((4-メチルベ
 ンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、 6- (1-ブタン
 スルホニルカルバモイル) - 1- (2-クロロ-4- (1-ヘキシル) ベンジル) -
 2-メチルベンズイミダゾール、 1- (2-クロロ-4- (1-ヘキシル) ベン
 ジル) - 2-メチル-6- (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミ

ダゾール、1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチル-
 6-((E)-1-ペンタ-1-エン-1-スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾ
 ール、1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチル-6-
 ((E)-(2-フェニルエテン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾ
 ール、1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチル-6-
 ((5-クロロ-2-チオフェン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾ
 ール、1-(2-クロロ-4-(1-ヘプチル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-
 ペンタ-1-エン-1-スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-
 4-(1-ヘプチル)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)
 スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(1-ブタ-1-ニ
 ル-1-スルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベン
 ジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(ベンゼン-1-スルホニルカルバモ
 イル)-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルベン
 ズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベン
 ジル)-2-メチル-6-((3-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベン
 ズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベン
 ジル)-2-メチル-6-((E)-(2-フェニルエテン)スルホニルカルバモ
 イル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベン
 ジル)-2-メチル-6-((5-クロロ-2-チオフェン)スルホニルカルバモ
 イル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(N-メチル-n-ペンチルアミ
 ノ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタ-1-エン-1-スルホニルカルバモ
 イル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(N-メチル-n-ペンチルアミ
 ノ)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモ
 イル)ベンズイミダゾール、1-(4-(n-ブチルアミノ)-2-クロロベン
 ジル)-2-メチル-6-(1-ペンタ-1-エン-1-スルホニルカルバモイル)ベン
 ズイミダゾ

、1-(2-クロロ-4-モルホリノベンジル)-2-メチル-6-((4-メ
 チルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロ

ロ-4-モルホリノベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-6-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-6-(n-プロピルアミノスルホニル)カルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-6-(n-プロピルアミノスルホニル)カルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(n-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-6-(n-ヘキシルアミノスルホニル)カルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(ベンジルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ブromo-2-クロロベンジル)-6-(N-エチルアミノスルホニル)カルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ブromo-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(N-n-プロピルアミノスルホニル)カルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-ブromo-2-クロロベンジル)-6-(n-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ブromo-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(N-n-ペンチルアミノスルホニル)カルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(ベンジルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(4-ブromo-2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(N-n-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(エチルオキシ)ベンジル)-6-(N-エチルアミノスルホニル)カルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(エチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-(n-プロピルアミノスルホニル)カルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(n-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-

4-（エチルオキシ）ベンジル）-2-メチルベンズイミダゾール、1-（2-クロロ-4-（ペンチルオキシ）ベンジル）-6-（（n-エチルアミノスルホニル）カルバモイル）-2-メチルベンズイミダゾール、1-（2-クロロ-4-（ペンチルオキシ）ベンジル）-2-メチル-6-（（n-プロピルアミノスルホニル）カルバモイル）ベンズイミダゾール、6-（（n-ブチルアミノスルホニル）カルバモイル）-1-（2-クロロ-4-（ペンチルオキシ）ベンジル）-2-メチルベンズイミダゾール、1-（2-クロロ-4-（2-フリル）ベンジル）-6-（（n-エチルアミノスルホニル）カルバモイル）-2-メチルベンズイミダゾール、1-（2-クロロ-4-（2-フリル）ベンジル）-2-メチル-6-（（n-プロピルアミノスルホニル）カルバモイル）ベンズイミダゾール、6-（（n-ブチルアミノスルホニル）カルバモイル）-1-（2-クロロ-4-（2-フリル）ベンジル）-2-メチルベンズイミダゾール、6-（（ベンジルアミノスルホニル）カルバモイル）-1-（2-クロロ-4-（2-フリル）ベンジル）-2-メチルベンズイミダゾール、1-（2-クロロ-4-エチルベンジル）-2-メチル-6-（（N-n-プロピルアミノスルホニル）カルバモイル）ベンズイミダゾール、6-（（N-n-ブチルアミノスルホニル）カルバモイル）-1-（2-クロロ-4-エチルベンジル）-2-メチルベンズイミダゾール、6-（（N-n-ブチルアミノスルホニル）カルバモイル）-1-（2-クロロ-4-n-ヘキシルベンジル）-2-メチルベンズイミダゾール等が挙げられる。

【 0 0 4 2 】

以上に述べた本発明のベンズイミダゾール誘導体およびその医薬として許容される塩は、血糖降下活性に基づき、例えば、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病性合併症（糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、

性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、高血圧症（さらにけいれん性NMS）の出現

(特に PDE-V) 阻害作用、平滑筋弛緩作用、気管支拡張作用、血管拡張作用、平滑筋細胞抑制作用、アレルギー抑制作用等に基づき、狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患(例えば糖尿病性糸球体硬化症等)、尿細管間質性疾患(例えば FK506、シクロスポリン等により誘発された腎臓病)、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄(例えば経皮的動脈形成術後のもの)、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患(例えば気管支炎、喘息(慢性喘息、アレルギー性喘息))、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患(例えば過敏症腸症候群)、インポテンス(例えば器質的インポテンス、精神的インポテンス等)、糖尿病合併症(例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症等)、腎炎、悪液質(例えば、癌・結核・内分泌性疾患およびエイズ等の慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振等による進行性の体重減少)、肺炎、PTCA後の再狭窄等の種々の疾患の治療および予防にも有用である。

【0043】

本発明のベンズイミダゾール誘導体を治療目的に用いるにあたっては、経口投与、非経口投与および外用投与に適した有機、無機固体状または液体賦形剤のような、医薬として許容される担体と混合し、前記誘導体を有効成分として含有する常用の医薬製剤の形として使用される。医薬製剤は錠剤、顆粒、粉剤、カプセルのような固体状であってもよく、また溶液、懸濁液、シロップ、エマルジョン、レモネード等のような液状であってもよい。

【0044】

必要に応じて上記製剤中に助剤、安定剤、湿潤剤およびその他、乳糖、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、しょ糖、コーンスターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ油、エチレングリコール等のような通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

【0045】

前記誘導体の使用量は患者の年齢、条件および疾患の種類や状態、使用する前

記誘導体の種類により変化するが、一般的には経口投与の場合、1～100 mg/kg、筋注や静注の場合0.1～10 mg/kgを一日に1～4回投与する。

【0046】

【実施例】

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0047】

製造例 1

（第一工程）

＜4-（アセチルアミノ）-3-ニトロ安息香酸エチルの製造＞

4-アミノ-3-ニトロ安息香酸エチル（142g）およびジメチルアニリン（110ml）およびトルエン（940ml）の混合物に、氷浴下で塩化アセチル（62ml）を滴下した。50℃で3時間攪拌した後、冷却し、水（142ml）を加えて反応を停止した。トルエン層を分離し、有機層を希塩酸で洗浄、つづいて水洗した。有機層を約1/3容まで濃縮し、ヘキサンを（284ml）加えて結晶化させた。結晶を濾別、ヘキサン洗浄して標題の化合物（157.7g）を得た。

〔化合物の物性〕

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$: 1.42(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.33(3H, s), 4.42(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 8.28(1H, dd, $J=2.1$ および 8.9Hz), 8.89(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.91(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 10.55(1H, bts)。

【0048】

（第二工程）

＜4-（アセチルアミノ）-3-アミノ安息香酸エチルの製造＞

4-（アセチルアミノ）-3-ニトロ安息香酸エチルの水湿結晶（45.3g、純分66.2%）、エタノール（191.6g）、水（31.9g）およびパラジウム-炭素（担持

濾液を濃縮し、50℃で1-ブチルメチルエーテル（33.0g）を滴下し、さらに10℃まで冷却して結晶を析出させた。結晶を集め、1-ブチルメチルエーテルで

(30.0g) で洗浄し、減圧下 60℃ で乾燥することにより、標題の化合物 (18.2g) を得た。

〔化合物の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.27(3H, t), 2.05(3H, s), 4.23(2H, q), 5.19(2H, s), 7.13(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.35(1H, s), 7.47(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 9.19(1H, s)。

【0049】

(第三工程)

<4-(アセチルアミノ)-3-((2,4-ジクロロベンジル)アミノ)安息香酸エチルの製造>

4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル (250g)、塩化 2,4-ジクロロベンジル (264g)、炭酸カリウム (187g)、ヨウ化ナトリウム (50.6g)、水 (500g) および酢酸エチル (1100g) の混合物を 70~73℃ で 16 時間攪拌した。酢酸エチル層を熱時分液し、 t -ブチルメチルエーテル (1500g) を加えた。10℃ まで冷却し、析出した結晶を濾別、つづいて酢酸エチルと t -ブチルメチルエーテルからなる混合溶媒 (1/2, 600g) で洗浄した。結晶を乾燥することにより標題の化合物 (296.6g) を得た。

〔化合物の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.37(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.23(3H, s), 4.30(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.38(1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 4.41(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 7.18(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.31(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.46(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$)。

【0050】

(第四、第五工程)

<6-カルボキシ-1-((2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

4-(アセチルアミノ)-3-((2,4-ジクロロベンジル)アミノ)安息香酸エチル (250g)、濃塩酸 (68.4g) およびエタノール (1197g) の混合物を 2 時間還流することにより、1-((2,4-ジクロロベンジル)-6-(エトキシ

カルボニル) - 2-メチルベンズイミダゾールを合成した。この反応液に水酸化ナトリウム (105g) と水 (1000g) からなる溶液を加え、2時間還流した。反応液を冷却し、濃塩酸 (193.3g) をゆっくり加えて中和した。析出した結晶を濾別し、エタノールと水の混合液 (2/1, 900ml) で洗浄し、乾燥することにより、標題の化合物 (214g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.52(3H, s), 5.62(2H, s), 6.53(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J=8.5$ および 2.1Hz), 7.64(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.74(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=8.4$ および 1.4Hz), 7.98(1H, s), 12.74(1H, brs)。

【0051】

製造例 2

(第一工程)

<4-(アセチルアミノ)-3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)安息香酸エチル>

製造例 1 の第三工程の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル (0.50g)、1-ブロモ-2-(ブロモメチル)ナフタレン (0.81g)、炭酸ナトリウム (0.38g) およびヨウ化ナトリウム (0.10g) から標題の化合物を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

【0052】

(第二、第三工程)

<1-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール>

製造例 1 の第四、第五工程の方法に従い、上記の工程で得られた 4-(アセチルアミノ)-3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)安息香酸エチルから標題の化合物 (0.514g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.52(3H, s), 5.62(2H, s), 6.53(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J=8.5$ および 2.1Hz), 7.64(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.74(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=8.4$ および 1.4Hz), 7.98(1H, s), 12.74(1H, brs)。

), 8.30(1H, d, J=8.6Hz), 12.69(1H, s)。

【0053】

製造例 3

(第一工程)

<4-(アセチルアミノ)-3-((4-ブロモ-2-クロロベンジル)アミノ)安息香酸エチルの製造>

製造例 1 の第三工程の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル (2.22g)、臭化 4-ブロモ-2-クロロベンジル (2.60g) および炭酸カリウム (1.66g) から標題の化合物 (3.00g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.23(3H, d, J=7.1Hz), 2.10(3H, s), 4.18(2H, q, J=7.1Hz), 4.39(2H, d, J=5.8Hz), 6.05(1H, t, J=5.8Hz), 6.89(1H, d, J=1.7Hz), 7.19(1H, dd, J=1.7 および 8.2Hz), 7.35(1H, d, J=8.3Hz), 7.40(1H, d, J=8.2Hz), 7.50(1H, dd, J=1.8 および 8.3Hz), 7.75(1H, d, J=1.7Hz), 9.38(1H, s)。

【0054】

(第二、第三工程)

<1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 1 の第四、第五工程の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-((4-ブロモ-2-クロロベンジル)アミノ)安息香酸エチル (3.00g) から 1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールを経由して標題の化合物 (2.03g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.50(3H, s), 5.58(2H, s), 6.45(1H, d, J=8.4Hz), 7.45(1H, dd, J=2.0 および 8.4Hz), 7.63(1H, d, J=8.4Hz), 7.80(1H, dd, J=1.4 および 8.4Hz), 7.84(1H, d, J=2.0Hz), 7.97(1H, d, J=1.4Hz), 12.7(1H, brs)。

【0055】

製造例 4

(第一工程)

<4-(アセチルアミノ)-3-((2-クロロ-4-フェニルベンジル)アミノ)安息香酸エチルの製造>

製造例 1 の第三工程の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル (2.22g)、臭化 2-クロロ-4-フェニルベンジル (3.37g) および炭酸カリウム (1.66g) から標題の化合物 (3.10g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1.36(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.92(1H, brs), 2.23(3H, s), 4.2-4.6(5H, m), 7.37(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.41-7.58(9H, m), 7.64(1H, s)。

【0056】

(第二、第三工程)

<6-カルボキシ-1-((2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 1 の第三、第四工程の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-((2-クロロ-4-フェニルベンジル)アミノ)安息香酸エチル (3.00g) から 1-((2-クロロ-4-フェニルベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールを経由して標題の化合物 (2.50g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm): 2.68(3H, s), 7.76(2H, s), 6.79(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.38(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.45(2H, t), 7.56(1H, dd, $J=1.7$ および 8.1Hz), 7.67(2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.76(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.93(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 13.0(1H, brs)。

【0057】

製造例 5

<1-((2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 1 の第三工程の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル (2.22g)、臭化 2-クロロ-4-フェニルベンジル (3.37g) および炭酸カリウム (1.66g) から標題の化合物 (2.50g) を得た。

香酸エチル (0.80g)、塩化 2-クロロ-4-(フェニルオキシメチル) ベンジル (0.96g)、炭酸ナトリウム (0.47g) およびヨウ化ナトリウム (0.30g) から標題の化合物 (1.63g) を得た。このものは直ちに次の工程に用いた。

【0058】

(第二、第三工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(フェニルオキシメチル) ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 1 の第四、第五工程の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-(2-クロロ-4-(フェニルオキシメチル) ベンジル) アミノ) 安息香酸エチル (1.63g) から 1-(2-クロロ-4-(フェニルオキシメチル) ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールを経由して、標題の化合物 (0.78g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.52(3H, s), 5.07(2H, s), 5.61(2H, s), 6.56(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.92(1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 6.97(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.27(3H, m), 7.62(2H, s), 7.79(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.95(1H, s)。

【0059】

製造例 6

(第一、第二工程)

<1-(2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル (6.34g)、臭化 4-アセトキシ-2-クロロベンジル (14.0g)、炭酸カリウム (5.12g)、ヨウ化ナトリウム (1.28g)、酢酸エチル (35ml) および水 (13ml) の混合物を、70℃で 15 時間攪拌した。反応終了後分液し、有機層を水で洗浄した後、減圧濃縮した。油状の残渣にエタノール (30ml) と 35% 塩酸 (3.2g) を加え、70℃で 3 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え抽出した。有機層を濃縮し、得られた残渣にエタノールを加え結晶化させた。濾過して得られた結晶を乾燥して 1-(2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メ

チルベンズイミダゾール (1.53g) を得た。濾液を濃縮し、得られた残渣にエタノールを加え結晶化させた。濾過して得られた結晶を乾燥して 1-(2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (4.72g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.39(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.50(3H, s), 4.37(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.37(2H, s), 6.14(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.47(1H, dd, $J=8.5$ および 2.2Hz), 7.01(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.67(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.96(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.99(1H, s)。

【0060】

(第三工程)

<1-(4-n-ブチルオキシ-2-クロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

60%水素化ナトリウム (0.20g, 油状) に N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) を加え、室温にて 1-(2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.80g) の結晶を徐々に加えた。室温で 1 時間攪拌した後、臭化 n-ブチル (0.28g, 4.14mmol) を加え、さらに室温で 15 時間攪拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、抽出した。有機層を水で 2 回洗浄した後、濃縮して標題の化合物 (0.62g) をオイルとして得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.95(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.39(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.42-1.50(2H, m), 1.70-1.78(2H, m), 2.57(3H, s), 3.90(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.37(2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 5.38(2H, s), 6.37(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.62(1H, dd, $J=8.6$ および 2.5Hz), 7.00(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.96(1H, s),

(第四工程)

1-(4-n-ブチルオキシ-2-クロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール

メチルベンズイミダゾールの製造

1-(4-n-ブチルオキシ-2-クロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.62g) に水酸化ナトリウム (0.17g)、エタノール (8ml) および水 (4ml) を加え、80℃で4時間攪拌した。35%塩酸を加えて、反応液のpHを約5に調整した。析出した結晶を濾過、乾燥することにより、標題の化合物 (0.42g) を結晶として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.89(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.35-1.42(2H, m), 1.60-1.68(2H, m), 2.52(3H, s), 3.94(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 5.51(2H, s), 6.56(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.81(1H, dd, $J=8.7$ および 2.5Hz), 7.10(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.88(1H, dd, $J=8.4$ および 1.3Hz), 7.94(1H, s), 12.68(1H, brs)。

【0062】

製造例 7

(第一工程)

<1-(2-クロロ-4-(n-オクチルオキシ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例6の第三工程の方法に従い、60%水素化ナトリウム (0.124g, 油状)、N,N-ジメチルホルムアミド (4ml)、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.80g) およびヨウ化n-オクチル (0.994g) から標題の化合物 (1.03g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, δ ppm): 0.85-0.95(3H, m), 1.25-1.46(10, m), 1.42(3H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 1.73-1.81(2H, m), 2.56(3H, s), 3.89(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.37(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.38(2H, s), 6.37(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.62(1H, dd, $J=8.7$ および 2.5Hz), 6.99(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.95-8.04(2H, m)。

【0063】

(第二工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(n-オクチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例6の第四工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-(n-オクチルオキシ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール(1.03g)から標題の化合物(0.607g)を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.83(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.19-1.39(10H, m), 1.65(2H, m), 3.93(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 5.51(2H, s), 6.55(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.81(1H, dd, $J=8.7$ および 2.5Hz), 7.10(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.78(1H, dd, $J=8.4$ および 1.5Hz), 7.94(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 12.68(1H, brs)。

【0064】

製造例8

(第一工程)

<1-(2-クロロ-4-(n-ヘキシルオキシ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例6の第三工程の方法に従い、60%水素化ナトリウム(0.093g, 油状)、N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.600g)およびヨウ化n-ヘキシル(0.657g)から標題の化合物(0.94g)を得た。得られた化合物は、そのまま次工程に用いた。

【0065】

(第二工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(n-ヘキシルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例6の第四工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-(n-ヘキシルオ

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.83(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.19-1.39(10H, m), 1.65(2H, m), 3.93(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 5.51(2H, s), 6.55(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.81(1H, dd, $J=8.7$ および 2.5Hz), 7.10(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.78(1H, dd, $J=8.4$ および 1.5Hz), 7.94(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 12.68(1H, brs)。

.38(2H, m), 1.62-1.68(2H, m), 2.52(3H, s), 3.92(2H, t, J=6.5Hz), 5.51(2H, s), 6.55(1H, d, J=8.2Hz), 6.81(1H, dd, J=8.6 および 2.6Hz), 7.10(1H, d, J=2.6Hz), 7.60(1H, d, J=8.4Hz), 7.87(1H, d, J=8.4 および 1.5Hz), 7.93(1H, d, J=1.3Hz)。

【0066】

製造例 9

(第一工程)

<1-(2-クロロ-4-(n-ペンチルオキシ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 6 の第三工程の方法に従い、60%水素化ナトリウム (0.174g, 油状)、N, N-ジメチルホルムアミド (5ml)、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (1.00g) およびヨウ化 n-ペンチル (1.149g) から標題の化合物を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

【0067】

(第二工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(n-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 6 の第四工程の方法に従い、上記の方法により得られた 1-(2-クロロ-4-(n-ペンチルオキシ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールから標題の化合物 (0.915g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.85(3H, t, J=7.0Hz), 1.26-1.37(4H, m), 1.62-1.69(2H, m), 2.49(3H, s), 3.93(2H, t, J=6.6Hz), 5.51(2H, s), 6.55(1H, d, J=8.6Hz), 6.81(1H, dd, J=8.6 および 2.5Hz), 7.10(1H, d, J=2.5Hz), 7.60(1H, d, J=8.4Hz), 7.77(1H, d, J=8.3Hz), 7.93(1H, s)。

【0068】

製造例 10

(第一工程)

<1-(2-クロロ-4-(n-プロピルオキシ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例6の第三工程の方法に従い、60%水素化ナトリウム(0.174g、油状)、N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール(1.00g)およびヨウ化n-プロピル(0.986g)から標題の化合物を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

【0069】

(第二工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(n-プロピルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例6の第四工程の方法に従い、上記の方法により得られた1-(2-クロロ-4-(n-プロピルオキシ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールから標題の化合物(0.835g)を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.92(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.64-1.71(2H, m), 2.49(3H, s), 3.90(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 5.51(2H, s), 6.55(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.81(1H, dd, $J=8.5$ および 2.5Hz), 7.10(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.94(1H, s)。

【0070】

製造例 11

(第一工程)

<4-(アセチルアミノ)-3-((2-クロロ-4-(エチルオキシ)ベンジル)アミノ)安息香酸エチルの製造>

製造例1の第一工程の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息

香酸(1.34g)を得た。このものは直ちに次の工程に用いた

【0071】

(第二、第三工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(エチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 1 の第二、第三工程の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-(2-クロロ-4-(エチルオキシ)ベンジル)アミノ)安息香酸エチル (1.34g) から 1-(2-クロロ-4-(エチルオキシ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールを経由して標題の化合物 (0.91g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 1.27(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.49(3H, s), 3.99(2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 5.52(2H, s), 6.56(1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 6.81(1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.09(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.66(1H, brs), 7.78(1H, brs), 7.99(1H, brs), 12.69(1H, brs)。

【0072】

製造例 12

(第一工程)

<1-(2-クロロ-4-(メチルオキシ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 6 の第三工程の方法に従い、60%水素化ナトリウム (0.288g, 油状)、N, N-ジメチルホルムアミド (5ml)、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (2.07g) およびヨウ化メチル (1.19g) から標題の化合物 (0.67g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 1.29(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.52(3H, s), 3.73(3H, s), 4.27(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.53(2H, s), 6.63(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.84(1H, dd, $J=8.6$ および 2.4Hz), 7.12(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.96(1H, s)。

【0073】

(第二工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例6の第四工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-(メチルオキシ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.67g) から標題の化合物 (0.54g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.52(3H, s), 3.73(3H, s), 5.52(2H, s), 6.59(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.83(1H, dd, $J=2.5$ および 8.6Hz), 7.12(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.94(1H, s), 12.75(1H, brs).

【0074】

製造例 13

(第一工程)

<1-(2-クロロ-4-(2-メチルオキシエチル)オキシ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例6の第三工程の方法に従い、60%水素化ナトリウム (0.093g, 油状)、N,N-ジメチルホルムアミド (5ml)、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.600g) および臭化2-メチルオキシエチル (0.431g) から標題の化合物を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1.39(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.56(3H, s), 3.43(3H, s), 3.72(2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 4.07(2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 4.38(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.39(2H, s), 6.37(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.67(1H, dd, $J=8.7$ および 2.2Hz), 7.04(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.93-8.02(2H, m).

【0075】

(第二工程)

製造例6の第四工程の方法に従い、上記の方法により得られた1-(2-クロ

ロ-4-(2-メチルオキシエチル)オキシ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールから標題の化合物を得た。

カルボニル) - 2-メチルベンズイミダゾールから標題の化合物 (0.332g) を得た。

〔化合物の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.49(3H, s), 3.26(3H, s), 3.60(2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 4.07(2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 5.52(2H, s), 6.56(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.44(1H, dd, $J=8.6$ および 2.6Hz), 7.13(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.78(1H, dd, $J=8.4$ および 1.5Hz), 7.96(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 12.67(1H, brs)。

【0076】

製造例 14

(第一工程)

<1-(2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 6 の第三工程の方法に従い、60%水素化ナトリウム (0.155g, 油状)、N, N-ジメチルホルムアミド (5ml)、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (1.00g) および (メタンスルホン酸オキシ)メチルシクロペンタン (0.78g) から標題の化合物 (0.640g) を得た。

〔化合物の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.29-1.37(2H, m), 1.39(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.52-1.67(2H, m), 1.78-1.84(2H, m), 2.27-2.37(2H, m), 2.57(3H, s), 3.77(2H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 4.37(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.38(2H, s), 6.36(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.62(1H, dd, $J=8.5$ および 2.4Hz), 7.00(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.96(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 7.98(1H, d, $J=8.4$ および 1.4Hz)。

【0077】

(第二工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 6 の第四工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイ

ミダゾール (0.640g) から標題の化合物 (0.538g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.24-1.32(2H, m), 1.47-1.61(4H, m), 1.69-1.77(2H, m), 2.21-2.28(1H, m), 2.52(3H, s), 3.81(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 5.51(2H, s), 6.56(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.82(1H, dd, $J=8.6$ および 2.4Hz), 7.10(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.94(1H, s), 12.70(1H, brs)。

【0078】

製造例 15

(第一工程)

<1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 6 の第三工程の方法に従い、60%水素化ナトリウム (0.384g, 油状)、N, N-ジメチルホルムアミド (20ml)、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (2.76g) および臭化ベンジル (1.78g) から標題の化合物 (1.28g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.29(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.52(3H, s), 4.27(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.08(2H, s), 5.52(2H, s), 6.61(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.21(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.31(1H, m), 7.37(2H, m), 7.40(2H, m), 7.64(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.79(1H, dd, $J=1.3$ および 8.4Hz), 7.97(1H, s)。

【0079】

(第二工程)

<1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

g) から標題の化合物 (1.12g) を得た。

「化合物の物性」

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.52(3H, s), 5.08(2H, s), 5.52(2H, s), 6.58(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.91(1H, dd, $J=2.5$ および 8.7Hz), 7.22(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.31(1H, m), 7.34-7.42(4H, m), 7.61(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.78(1H, dd, $J=1.4$ および 8.4Hz), 7.95(1H, s), 12.69(1H, brs)。

【0080】

製造例 16

(第一、第二工程)

<1-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例1の第一、第二の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル(2.44g)、臭化2-クロロ-4-ヨードベンジル(4.53g)、および炭酸カリウム(3.73g)から4-(アセチルアミノ)-3-((2-クロロ-4-ヨードベンジル)アミノ)安息香酸エチルを経由して標題の化合物(2.75g)を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.39(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.56(3H, s), 4.38(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.38(2H, s), 6.11(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.42(1H, dd, $J=8.2$ および 1.5Hz), 7.75(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.82(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.96(1H, dd, $J=8.4$ および 1.4Hz)。

【0081】

(第三工程)

<1-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

1-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール(1.00g)、チオフェン-2-ほう酸(0.34g)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(IV)(0.06g)、2M炭酸ナトリウム水溶液(2.2ml)、トルエン(3ml)およびエタノール(1ml)を混合し2.5時間加熱還流した。室温まで放冷し、トルエン(50ml)、水(50ml)で希釈した。反応液をセライト濾過して得られた濾液を分液した。有機層を無水硫酸

ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮して得られたオイルをエタノール／水（15ml/15ml）から再結晶して、標題の化合物（0.60g）を得た。

〔化合物の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.28(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.54(3H, s), 4.26(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.63(2H, s), 6.61(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.13(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.57(1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 7.66(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.81(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.84(1H, s), 8.01(1H, s)。

【0082】

（第四工程）

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(チオフエン-2-イル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

1-(2-クロロ-4-(チオフエン-2-イル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.60g)、10%水酸化ナトリウム水溶液 (2ml)、エタノール (5ml) を混合して15分間加熱還流した。室温まで放冷後、セライト濾過により不溶物を除き、1規定塩酸 (約4ml) を加えて反応液のpHを6に調整した。析出した結晶を濾取し、50%含水エタノールで洗浄した後、減圧下で乾燥して、標題の化合物 (0.208g) を得た。

〔化合物の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.53(3H, s), 5.61(2H, s), 6.56(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.13(1H, m), 7.50(1H, dd, $J=1.8$ および 8.1Hz), 7.58(2H, m), 7.61(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.80(1H, dd, $J=1.4$ および 8.4Hz), 7.84(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.97(1H, s)。

【0083】

製造例 17

（第一工程）

1-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.60g)、10%水酸化ナトリウム水溶液 (2ml)、エタノール (5ml) を混合して15分間加熱還流した。室温まで放冷後、セライト濾過により不溶物を除き、1規定塩酸 (約4ml) を加えて反応液のpHを6に調整した。析出した結晶を濾取し、50%含水エタノールで洗浄した後、減圧下で乾燥して、標題の化合物 (0.208g) を得た。

キストリフェニルフォスフィンパラジウム (I V) (0.06g)、2 M炭酸ナトリウム水溶液 (2.2ml)、トルエン (3ml)、およびエタノール (1ml) を混合し、2.5 時間加熱還流した。室温まで放冷し、トルエン (50ml)、水 (50ml) で希釈して、抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られたオイルをエタノール/水 (20ml/20ml) から再結晶精製して、標題の化合物 (0.73g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.27 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.53 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.63 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J=3.3$ および 1.8Hz), 6.65 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.75 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.86 (1H, s), 8.00 (1H, s)。

【0084】

(第二工程)

<6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

1-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.73g, 1.85mmol)、10%水酸化ナトリウム水溶液 (2ml) およびエタノール (15ml) を混合して1.5 時間加熱還流した。室温まで放冷後、1 規定塩酸 (約6ml) を加えて反応液の pH を 6 に調整し、さらに水 (10ml) を加えた。析出した結晶を濾取し、50%含水エタノールで洗浄した後に減圧下乾燥して、標題の化合物 (0.305g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.53 (3H, s), 5.62 (2H, s), 6.59 (1H, m), 6.62 (1H, d, 8.1Hz), 7.05 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.75 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.86 (1H, s), 7.99 (1H, s), 12.70 (1H, brs)。

【0085】

製造例 18

(第一工程)

<1-(2-クロロ-4-(1-ペンチン-1-イル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

1-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (1.75g)、1-ペンチン (1.31g)、酢酸パラジウム (II) (173mg)、トリフェニルホスフィン (404mg)、ヨウ化銅 (220mg) およびトリブチルアミン (2.14g) の N,N-ジメチルホルムアミド (17.5ml) 溶液を窒素気流下 60℃ に加熱した。2 時間後、反応液を氷冷し水を加えた。酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を水で 3 回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濾過後、濾液を濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=5/1) に付し、標題の化合物 (1.10g) を淡黄色固体として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1.02(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.39(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.54-1.68(2H, m), 2.36(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.56(3H, s), 4.37(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.42(2H, s), 6.31(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.09(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.92(1H, brs), 7.99(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$).

MASS(ESI): m/z 395 ($M+1$).

【0086】

(第二工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチン-1-イル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール>

製造例 6 の第四工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-(1-ペンチン-1-イル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (510mg) から標題の化合物 (448mg) を無色固体として得た。

[化合物の物性]

$J=8, 1\text{Hz}$), 7.57(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.97(1H, brs)

MASS(ESI) : m/z 367 (M+1)。

【0087】

製造例 19

(第一工程)

<1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシニ-1-イル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 19 の第一工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (5.0g) と 1-ヘキシニ (3.75g) から標題の化合物 (3.71g) を淡黄色固体として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 0.93(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.35-1.64(7H, m), 2.38(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.38(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.55(3H, s), 4.38(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.42(2H, s), 6.31(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.09(1H, brd, $J=8\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.92(1H, brs), 7.99(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$)。

MASS(ESI) : m/z 409 (M+1)。

【0088】

(第二工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシニ-1-イル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 6 の第四工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシニ-1-イル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (1.75g) から標題の化合物 (1.53g) を無色結晶として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.32-1.57(4H, m), 2.41(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.50(3H, s), 5.62(2H, s), 6.47(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.24(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.56(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.97(1H, brs)。

MASS(ESI) : m/z 381 (M+1)。

【0089】

製造例 20

(第一工程)

<1-(2-クロロ-4-(1-ヘプチン-1-イル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 19 の第一工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (1.75g) と 1-ヘプチン (1.85g) から標題の化合物 (1.46g) を淡黄色固体として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.91(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.28-1.47(7H, m), 1.54-1.65(2H, m), 2.37(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.58(3H, s), 4.37(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.43(2H, s), 6.32(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10(1H, brd, $J=8\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.93(1H, brs), 8.00(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$).

MASS(ESI) : m/z 423 ($M+1$).

【0090】

(第二工程)

<6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(1-ヘプチン-1-イル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 6 の第四工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-(1-ヘプチン-1-イル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (650mg) から標題の化合物 (545mg) を無色固体として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 0.87(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.23-1.59(6H, m), 2.40(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.50(3H, s), 5.63(2H, s), 6.47(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.24(1H, brd, $J=8\text{Hz}$), 7.56(1H, brs), 7.64(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.81(1H, brd, $J=8\text{Hz}$), 7.98(1H, brs).

製造例 21

(第一工程)

<1-(2-クロロ-4-ビニルベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

塩化リチウム (357mg) の無水1,4-ジオキサン (7.9ml) 懸濁液に窒素気流下、1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (1.43g)、トリブチル(ビニル)スズ (1.11g) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (81.1mg) を加え加熱還流した。反応液を放冷後濾過し、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾液を濃縮し残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルム/メタノール=20/1で溶出した。目的物を含む分画を濃縮して得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥することにより標題の化合物 (720mg) を無色結晶として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.39 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.57 (3H, s), 4.37 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.32 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.44 (2H, s), 5.75 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.37 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=10, 15\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.95 (1H, s), 8.00 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$).

MASS(ESI) : m/z 355 ($M+1$).

【0092】

(第二工程)

<1-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

水素雰囲気下、1-(2-クロロ-4-ビニルベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (710mg)、酸化白金 (IV) およびジオキサン (24ml) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液をセライト濾過して固形物を除き、濾液を濃縮した。残渣にイソプロピルエーテルを加えて、不溶物をセライト濾過して除いた。濾液を濃縮することにより標題の化合物 (612mg) を薄黄色結晶として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.20 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.39 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.57 (3H, s), 2.60 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.37 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.42 (2H, s), 6.32 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.92 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.30 (1H, brs), 7.74 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.95 (1H, s), 7.99 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$)。

MASS(ESI) : m/z 357 ($M+1$)。

【0093】

(第三工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例6の第四工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (612mg) から標題の化合物 (480mg) を無色結晶として得た。

【化合物の物性】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.20 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.58-2.65 (5H, m), 5.44 (2H, s), 6.34 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.31 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.02 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)。

MASS(ESI) : m/z 327 ($M-1$)。

【0094】

製造例22

(第一工程)

<4-n-ブチル-1-((t-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-2-クロロベンゼンの製造>

4-ブロモ-1-((t-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-2-クロロベンゼン (14.6g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液に -60°C で 1.6 規定 n-ブチルリチウム溶液 (30ml) を加え 1 時間、さらに室温にて 20 分間攪拌

した。有機層を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル (1/1)) で精製すると、標題の化合物 (7.1g) を得

た。このものは直ちに次の反応に用いた。

【0095】

(第二工程)

＜4-n-ブチル-2-クロロ-1-(ヒドロキシメチル)ベンゼンの製造＞

4-n-ブチル-1-((t-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-2-クロロベンゼン(7.1g)とフッ化テトラブチルアンモニウム(7.8g)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を室温で8時間攪拌した。水とジエチルエーテルを加え分液した。有機層を水で洗浄し、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製することにより、表題の化合物(3.6g)を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 0.92(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.31-1.39(2H, m), 1.55-1.61(2H, m), 1.94(1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.58(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 4.74(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 7.08(1H, dd, $J=7.8$ および 1.5Hz), 7.19(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.35(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$)。

【0096】

(第三工程)

＜4-n-ブチル-2-クロロ-1-(クロロメチル)ベンゼンの製造＞

4-n-ブチル-2-クロロ-1-(ヒドロキシメチル)ベンゼン(3.6g)に塩化チオニル(3.2g)を加え、室温で1時間、50℃で20分間攪拌した。水とクロロホルムを加え分液した。有機層を水で洗浄し、濃縮して表題の化合物(4.3g)を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 0.93(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.31-1.39(2H, m), 1.54-1.61(2H, m), 2.59(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 4.68(2H, s), 7.08(1H, dd, $J=7.8$ および 1.6Hz), 7.22(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 7.35(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$)。

【0097】

(第四工程)

＜4-(アセチルアミノ)-3-((4-n-ブチル-2-クロロベンジル)ア

ミノ)安息香酸エチルの製造>

製造例 1 の第三工程の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル (3.12g)、4-n-ブチル-2-クロロ-1-(クロロメチル)ベンゼン (4.25g)、炭酸カリウム (2.70g) およびヨウ化ナトリウム (0.63g) から標題の化合物を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

【0098】

(第五工程)

<1-(4-n-ブチル-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 1 の第四、第五工程の方法に従い、上記の工程で得られた 4-(アセチルアミノ)-3-(4-n-ブチル-2-クロロベンジル)アミノ安息香酸エチル (3.70g) から標題の化合物 (3.00g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm): 0.84(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.21-1.29(2H, m), 1.46-1.53(2H, m), 2.51(3H, s), 2.53(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 5.56(2H, s), 6.46(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.37(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.78(1H, dd, $J=8.4$ および 1.5Hz), 7.94(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$).

【0099】

製造例 23

(第一工程)

<1-(2-クロロ-4-(n-ペンチル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 21 の第二工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-(1-ペンチン-1-イル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (560mg) から標題の化合物 (527mg) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm): 1.21-1.29(2H, m), 2.50-2.59(5H, m), 4.37(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.42(2H, s), 6.31(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.37(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.78(1H, dd, $J=8.4$ および 1.5Hz), 7.94(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$).

.96(1H, brs), 7.99(1H, dd, J=8, 1Hz)。

MASS(ESI) : m/z 399 (M+1)。

【0100】

(第二工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(n-ペンチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例6の第四工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-(n-ペンチル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール(523mg)から標題の化合物(448mg)を無色固体として得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm) : 0.84(3H, t, J=7Hz), 1.16-1.47(4H, m), 1.46-1.60(2H, m), 2.44-2.60(5H, m), 5.58(2H, s), 6.47(1H, d, J=8Hz), 7.06(1H, brd, J=8Hz), 7.39(1H, s), 7.63(1H, d, J=8Hz), 7.80(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.95(1H, s)。

MASS(ESI) : m/z 371 (M+1)。

【0101】

製造例24

(第一工程)

<1-(2-クロロ-4-(n-ヘキシル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例21の第二工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシン-1-イル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール(1.86g)から標題の化合物(1.81g)を淡褐色固体として得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.87(3H, brt, J=7Hz), 1.21-1.35(6H, m), 1.39(3H, t, J=7Hz), 1.50-1.63(2H, m), 2.50-2.60(5H, m), 4.37(2H, q, J=7Hz), 5.42(2H, s), 6.31(1H, d, J=8Hz), 6.88(1H, brd, J=8Hz), 7.28(1H, brs), 7.74(1H, d, J=8Hz), 7.96(1H, brs), 7.99(1H, dd, J=8, 1Hz)。

MASS(ESI) : m/z 413 (M+1)。

【0102】

(第二工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(n-ヘキシル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例6の第四工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-(n-ヘキシル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール(1.79g)から標題の化合物(1.48g)を無色固体として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 0.87(3H, brt, $J=7\text{Hz}$), 1.15-1.32(6H, m), 1.43-1.59(2H, m), 2.45-2.59(5H, m), 5.58(2H, s), 6.46(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.06(1H, brd, $J=8\text{Hz}$), 7.39(1H, brs), 7.63(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.80(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.96(1H, brs)。

MASS(ESI) : m/z 385 ($M+1$)。

【0103】

製造例25

(第一工程)

<1-(2-クロロ-4-(n-ヘプチル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例21の第二工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-(1-ヘプチン-1-イル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール(744mg)から標題の化合物(700mg)を淡黄色固体として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.85(3H, brt, $J=7\text{Hz}$), 1.17-1.35(8H, m), 1.39(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.49-1.63(2H, m), 2.50-2.61(5H, m), 4.37(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.42(2H, s), 6.31(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.88(1H, brd, $J=8\text{Hz}$), 7.28(1H, brs), 7.74(1

【0104】

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(n-ヘプチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例6の第四工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-(n-ヘプチル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール(653mg)から標題の化合物(573mg)を無色結晶として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.87 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.18-1.37 (8H, m), 1.48-1.63 (2H, m), 2.55 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.61 (3H, s), 5.43 (2H, s), 6.33 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.29 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.01-8.10 (2H, m)。

MASS(ESI) : m/z 397 ($M-1$)。

【0105】

製造例2-6(第一工程)

<2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)トルエンの製造>

2-クロロ-4-ヨードトルエン(22.0g)をN,N-ジメチルホルムアミド(110ml)に溶解し、ヨウ化銅(I)(49.8g)、クロロジフルオロ酢酸エチル(37.8g)およびフッ化カリウム(15.2g)を添加して、 116°C で70時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、濾液に氷冷下で水(11ml)、ジエチルエーテル(110ml)を添加し、攪拌した。この溶液をセライトを用いて濾過した。生成物は濾液からジエチルエーテル(110ml)を用いて抽出した。有機層を飽和食塩水(110ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、標題の化合物(23.0g)を褐色油状物として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 2.43(3H, s), 7.34(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.60(1H, s)。

【0106】

(第二工程)

<1-(ブロモメチル)-2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンの製造>

2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)トルエン (10.0g) を四塩化炭素 (50ml) に溶解し、N-ブロモスクシンイミド (18.3g) と 2, 2'-アゾビス (4-メトキシ-2, 4-ジメチルバレロニトリル) (2.38g) を添加した。75℃ で5時間攪拌した後、ヘキサン (50ml) を添加し、氷冷下で1時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチル (50ml) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50ml)、飽和食塩水 (50ml) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサンで溶出した。目的物の画分を集めて減圧濃縮し、標題の化合物 (6.20g) を淡黄色油状物として得た。

〔化合物の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 4.59(2H, s), 7.52(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.57(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.67(1H, s)。

-【0107】

(第三工程)

<4-(アセチルアミノ)-3-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)安息香酸エチルの製造>

4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル (500mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し、炭酸カリウム (497mg) とヨウ化ナトリウム (101mg) を順次氷冷下で添加した後、1-(ブロモメチル)-2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (1.05g) を氷冷下で10分かけて滴下した。反応液を80℃で6時間攪拌した後、氷冷下で水 (30ml) を添加して析出した結晶を濾取した。結晶をジイソプロピルエーテル (10ml) に懸濁して加熱した。放冷して析出した結晶を濾取し、加熱下で減圧乾燥することにより、標題の化合物 (706mg) を無色結晶として得た。

〔化合物の物性〕

7.67(1H, s)。

【0108】

(第四、第五工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例29の第五工程につづいて製造例1の第五工程を行い、4-(アセチルアミノ)-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ安息香酸エチル(910mg)から標題の化合物(777mg)を無色結晶として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.51(3H, s), 5.71(2H, s), 6.63(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.63(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.82(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.01(2H, s)。

【0109】

製造例27

(第一、第二工程)

<1-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例1の第三、第四工程の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル(1.11g)、塩化2-クロロ-4-ニトロベンジル(1.29g)、炭酸カリウム(1.38g)およびヨウ化ナトリウムから標題の化合物(0.50g)を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

【0110】

(第三工程)

<1-(4-アミノ-2-クロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

1-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール(1.40g)をエタノール(14.0ml)に懸濁し、酢酸(4.05g)および還元鉄(1.26g)を添加して、3時間加熱還流した。放冷後、反応液にクロロホルム(20ml)を添加し、セライトを用いて濾過した。濾液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、水層がアルカリ性になるまで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加した。セライト濾過により不溶物を除き、濾液を分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸

マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣にメタノール (10ml) を添加して加熱、放冷して析出した結晶を濾取し、標題の化合物 (630mg) を無色結晶として得た。

〔化合物の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.40 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.57 (3H, s), 3.56 (2H, s), 4.38 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.34 (2H, s), 6.27 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.38 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.95-7.98 (2H, m)。

【0 1 1 1】

(第四工程)

< 1- (2-クロロ-4- (n-ペンチルアミノ) ベンジル) -6- (エトキシカルボニル) -2-メチルベンズイミダゾールの製造 >

1- (4-アミノ-2-クロロベンジル) -6- (エトキシカルボニル) -2-メチルベンズイミダゾール (600mg) をメタノール (6ml) に懸濁し、バレルアルデヒド (180mg)、水素化シアノホウ素ナトリウム (132mg) および酢酸 (126mg) を添加して、室温で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムとメタノールの混合液 (4/1) に溶解した。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムと酢酸エチルの混合液 (5/1) で溶出し、目的物の画分を減圧濃縮して、標題の化合物 (692mg) を無色結晶として得た。

〔化合物の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.91 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.25-1.44 (7H, m), 1.55-1.65 (2H, m), 2.58 (3H, s), 3.04 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.73 (1H, br), 4.37 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.35 (2H, s), 6.30 (2H, s), 6.64 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.96-7.99 (2H, m)。

< 1- (2-クロロ-4- (N-メチル-n-ペンチルアミノ) ベンジル) -6- (エトキシカルボニル) -2-メチルベンズイミダゾールの製造 >

前工程と同様の方法により、1-(2-クロロ-4-(n-ペンチルアミノ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (674mg) と 37%ホルムアルデヒド水溶液 (661mg) から標題の化合物 (420mg) を無色油状物として得た。

〔化合物の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.23-1.35(4H, m), 1.40(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.45-1.58(2H, m), 2.58(3H, s), 2.89(3H, s), 3.24(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.38(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.36(2H, s), 6.36(2H, s), 6.69(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.96-8.01(2H, m)。

【0113】

(第六工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(N-メチル-n-ペンチルアミノ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例6の第四工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-(N-メチル-n-ペンチルアミノ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (400mg) から標題の化合物 (309mg) を無色結晶として得た。

〔化合物の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.19-1.38 (4H, m), 1.45-1.60 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.24 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.38 (2H, s), 6.37 (2H, s), 6.69 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.00-8.10 (2H, m)。

MASS(ESI) : m/z 398 ($M-1$)。

【0114】

製造例 28

(第一工程)

<1-(4-(n-ブチルアミノ)-2-クロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

1-(4-アミノ-2-クロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (600mg) およびトリエチルアミン (265mg) をジクロロメタン (6ml) に溶解し、氷冷下で n-ブチルクロリド (231mg) を添加し

て、室温で2時間攪拌した。反応液にヘキサン(30ml)を添加し、析出した結晶を濾取し、標題の化合物(594mg)を無色結晶として得た。

〔化合物の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.99(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.40(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.68-1.80(2H, m), 2.35(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.56(3H, s), 4.37(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.41(2H, s), 6.34(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10(1H, dd, $J=8$, 2Hz), 7.74(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.94(1H, s), 7.96-8.01(2H, m)。

【0115】

(第二工程)

＜6-カルボキシ-1-(4-(n-ブチリルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造＞

製造例6の第四工程の方法に従い、1-(4-(n-ブチリルアミノ)-2-クロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール(730mg)から標題の化合物(402mg)を無色結晶として得た。

〔化合物の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 0.89(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.52-1.65(2H, m), 2.27(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.55(3H, s), 5.57(2H, s), 6.63(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.30(1H, dd, $J=8$, 2Hz), 7.65(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.82(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.98(2H, s), 10.11(1H, s)。

【0116】

製造例29

(第一工程)

＜2-クロロ-4-(メチルチオ)安息香酸メチルの製造＞

4-ブロモ-2-クロロ安息香酸メチル(1.25g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に氷冷下ナトリウムチオメトキシド(459mg)を加え、2時

間攪拌した。反応液を蒸留し、溶媒を留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:ヘキサン/酢酸エチル=10/1)により標題の化合物(835mg)を無色油状物として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 2.49(3H, s), 3.90(3H, s), 7.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.23(1H, s), 7.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

【0117】

(第二工程)

<2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジルアルコールの製造>

2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジルアルコール氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(139mg)のテトラヒドロフラン(8ml)懸濁液に2-クロロ-4-(メチルチオ)安息香酸メチル(806mg)を滴下した後、1時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈したのち1規定塩酸(10ml)を滴下し、生成物をエーテルで3回抽出した。有機層をまとめて飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し標題の化合物(725mg)を無色油状物として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.92(1H, brt, $J=7\text{Hz}$), 2.48(3H, s), 4.73(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.23(1H, s), 7.37(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

【0118】

(第三工程)

<2-クロロ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-(メチルチオ)ベンゼンの製造>

2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジルアルコール(687mg)のジクロロメタン(7ml)溶液にトリエチルアミン(0.66ml)を加え、氷冷下塩化メタンスルホニル(0.31ml)を滴下した後、1.5時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し標題の化合物(1.02g)を無色油状物として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 2.48(3H, s), 3.00(3H, s), 5.30(2H, s), 7.15(1H, dd, $J=8$ および 2Hz), 7.26(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.38(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

【0119】

(第四工程)

<4-(アセチルアミノ)-3-((2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)アミノ)安息香酸エチルの製造>

4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル (776mg) の無水N, N-ジメチルホルムアミド (6ml) 溶液に、氷冷下で炭酸カリウム (579mg)、2-クロロ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-(メチルチオ)ベンゼン (895mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液およびヨウ化ナトリウム (157mg) を加えた。室温で5分攪拌後、80℃に加熱して8時間攪拌した。反応液を氷冷し水 (30 ml) を加え、析出した結晶を濾取した。この結晶をヘキサンに懸濁させ加熱後、室温で1時間攪拌した。析出した結晶をフラッシュシリカゲルカラムグラフィー (シリカゲル 30g) に付し、クロロホルムで溶出して、標題の化合物 (1.05g) を黄色アモルファスとして得た。---

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1.37 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.21 (3H, s), 2.48 (3H, s), 4.33 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.39 (2H, s), 7.09 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.27-7.30 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.50 (2H, s)。

MASS(ESI): m/z 393 ($M+1$)。

【0120】

(第五工程)

<1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

4-(アセチルアミノ)-3-((2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)アミノ)安息香酸エチル (1.00g) のエタノール (8.1 ml) 懸濁液に、濃塩酸 (1.5 当量) を加え加熱還流した。反応液を水酸化ナトリウム溶液により中和し

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1.40 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.45 (3H, s), 2.57 (3H, s), 4.38 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.41 (2H, s), 6.32 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.94 (1H, dd,

$J=1, 8\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.94 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI) : m/z 375 ($M+1$).

【0121】

(第六工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール

製造例6の第四工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (1.1 g) から標題の化合物を無色結晶 (706mg) として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 2.47 (3H, s), 2.53 (3H, s), 5.57 (2H, s), 6.49 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, 1Hz), 7.63 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.96 (1H, s).

MASS(ESI) : m/z 345 ($M-1$).

【0122】

製造例30

(第一工程)

<3-(メチルオキシアセチル)アミノ)-4-ニトロ安息香酸エチルの製造>

3-アミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (15.0g) と塩化メチルオキシアセチル (15.0g) のN, N-ジメチルアニリン (150ml) 溶液を 50°C で3時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え分液した後、有機層を水で洗浄した。濃縮した後ジエチルエーテル、ヘキサンを加え、表題の化合物 (18.7g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.42 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.58 (3H, s), 4.43 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.85 (1H, dd, $J=8.7$ および 1.6Hz), 8.27 (1H, d, 8.7Hz), 9.44 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 11.15 (1H, brs).

【0123】

(第二、第三工程)

<1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-(メチルオキシメチル)ベンズイミダゾールの製造>

3-(メチルオキシアセチル)アミノ-4-ニトロ安息香酸エチル (4.00 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (30ml) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (0.850g, 油状) を加え、室温で 30 分間攪拌した。この溶液に、室温で塩化 2-クロロ-4-フェニルベンジル (5.989g) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液を加え、終夜攪拌した。反応液に 10% 塩酸と酢酸エチルを加えて攪拌した。有機層を分離し、水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製して、3-(N-2-クロロ-4-フェニルベンジル)-(メチルオキシアセチル)アミノ-4-ニトロ安息香酸エチルの粗精製物 (4.05g) を得た。さらに、このものをエタノール (45ml) と酢酸 (24ml) に溶かし、還元鉄 (4.68g) を加え、-10-0℃ で 1.5 時間攪拌した。反応液を冷却し、セライト濾過した。濾液を濃縮し、酢酸エチルと希塩酸を加えて攪拌した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、つづいて水洗した。有機層を濃縮して標題の化合物 (3.50g) を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

【0124】

(第四工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-(メチルオキシメチル)ベンズイミダゾールの製造>

製造例 6 の第四工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-(メチルオキシメチル)ベンズイミダゾール (3.50g) から標題の化合物 (2.84g) を得た。

[化合物の物性]

および 1.8Hz), 7.65-7.67 (2H, m), 7.76 (1H, d, J=8.4Hz), 7.83-7.87 (2H, m), 8.02 (1H, d, J=1.3Hz), 12.87 (1H, brs)

【0125】

製造例 3 1

< N- (4-メチルベンゼン) スルファミドの製造 >

氷浴中、クロロスルホニルイソシアナート (18.0g) のベンゼン (100ml) 溶液に蟻酸 (5.87g) を滴下し、室温で 6 6 時間、4 0℃で 9 時間攪拌した。反応液を冷却し、氷浴下で 4-メチルアニリン (23.3g) つづいて 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (128ml) を加え、2 時間攪拌した。析出した結晶を濾別し、得られた結晶を水 (300ml) から再結晶した。析出した結晶を濾別、水洗、乾燥することにより、標題の化合物 (12.4g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 2.33(3H, s), 4.66(2H, brs), 6.38(1H, brs), 7.14(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.17(2H, d, $J=7\text{Hz}$)。

- 【0126】 -

製造例 3 2

< N-n-ブチルスルファミドの製造 >

スルファミド (1.92g)、n-ブチルアミン (1.74g) および水 (20ml) の混合物を 5 時間還流した。反応液を室温まで冷却し、3 規定塩酸で酸性にした。この溶液を 0~5℃で放置した。析出した結晶を濾別、水洗、乾燥して、標題の化合物 (1.50g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.94(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.35-1.42(2H, m), 1.53-1.60(2H, m), 3.12(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.53(1H, brs), 4.74(2H, brs)。

【0127】

製造例 3 2-2~製造例 3 2-6

製造例 3 1 と同様にして以下のスルファミドを製造した。生成物が結晶として得られない化合物はクロロホルム抽出後、濃縮して目的のスルファミドを得た。

【0128】

< N-エチルスルファミドの製造 >

[化合物の物性]

$$^1\text{H-NMR (CDCl}_3, \delta \text{ ppm)} : 1.23(3\text{H, t, } J=7\text{Hz}), 3.18(2\text{H, q, } J=7\text{Hz}), 4.54(1\text{H, brs}), 4.77(2\text{H, brs}).$$

【 0 1 2 9 】

＜N-n-プロピルスルファミドの製造＞

〔化合物の物性〕

$$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD, } \delta \text{ ppm)} : 0.96(3\text{H, t, } J=7\text{Hz}), 1.60(2\text{H, m}), 3.03(2\text{H, t, } J=7\text{Hz}).$$

【0 1 3 0】

＜ N - n -ペンチルスルファミドの製造＞

[化合物の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.91(3H, t, J=7Hz), 1.34(4H, m), 1.58(2H, m), 3.13(2H, t, J=7Hz), 4.36(1H, brs), 4.57(2H, brs).

【 0 1 3 1 】

＜N-n-ヘキシルスルファミドの製造＞

[化合物の物性]

$$^1\text{H-NMR (CDCl}_3, \delta \text{ ppm)} : 0.89(3\text{H, t, } J=6.9\text{Hz}), 1.28-1.40(6\text{H, m}), 1.59-1.61(2\text{H, m}), 3.12(2\text{H, t, } J=7.2\text{Hz}), 4.45(3\text{H, brs}).$$

【0 1 3 2】

＜N-ベンジルスルファミドの製造＞

〔化合物の物性〕

$$^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6, \delta \text{ ppm)} : 4.06(2\text{H, d, } J=6.5\text{Hz}), 6.60(2\text{H, s}), 7.02(1\text{H, t, } J=6.6\text{Hz}), 7.23(1\text{H, t, } J=6.5\text{Hz}), 7.29-7.35(4\text{H, m})_6$$

【0 1 3 3】

实施例 1

< 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((3 - メチルベンゼ

タゾール (0.20g) (0.1N, N-メチルホルムアミド (5ml) 溶液に N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.13g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。3-メチル

ベンゼンスルホンアミド (0.13g) と 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデック-7-エン (0.12g) を加え、100℃で終夜攪拌した。減圧下、溶媒を留去した後、残渣をメタノールと水 (2/1) の混合液で希釈し、10%塩酸で溶液のpHを5に調整した。析出した結晶を濾別、乾燥することにより、標題の化合物 (0.23g) を白色結晶として得た。

[化合物 (1) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.38 (3H, s), 2.47 (3H, s), 5.57 (2H, s), 6.40 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=2.2$ および 8.4Hz), 7.48-7.51 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.71-7.78 (4H, m), 8.05 (1H, s), 12.34 (1H, brs)。

mp : 235.5-239.5℃。

【0134】

実施例 2

< 1-((1-ブロモナフタレン-2-イル) メチル)-2-メチル-6-(4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (2) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、1-((1-ブロモナフタレン-2-イル) メチル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (0.20g) と 4-メチルベンゼンスルホンアミド (0.11g) から標題の化合物 (0.20g) を白色結晶として得た。

[化合物 (2) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.35 (3H, s), 5.79 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.37 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.61-7.67 (2H, m), 7.70-7.76 (2H, m), 7.81-7.86 (3H, m), 7.94 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.09 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 12.29 (1H, brs)。

IR (Nujol) : 1689cm^{-1} 。

mp : 268.5-272.5℃。

【0135】

実施例 3

< 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(4-ブromo-2-クロロ

ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (3) の合成>

実施例 1 の方法に従い、1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 6 - カルボキシー - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.20g) と 1 - ブタンスルホンアミド (0.09g) から標題の化合物 (0.19g) を得た。

[化合物 (3) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 0.85 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.35-1.43 (2H, m), 1.62-1.69 (2H, m), 2.48 (3H, s), 3.50 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 5.56 (2H, s), 6.36 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=8.3$ および 1.5Hz), 7.67 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 8.09 (1H, s), 11.86 (1H, brs)。

IR (Nujol) : 1672cm^{-1} 。

mp : $218.7-220.3^\circ\text{C}$ 。

【0136】

実施例 4

< 1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((3 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (4) の合成>

実施例 1 の方法に従い、1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 6 - カルボキシー - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.20g) と (3 - メチルベンゼン) スルホンアミド (0.12g) から標題の化合物 (0.17g) を得た。

[化合物 (4) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 2.38 (3H, s), 2.46 (3H, s), 5.55 (2H, s), 6.32 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=8.1$ および 1.8Hz), 7.49-7.51 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.71-7.73 (1H, m), 7.75-7.78 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 12.34 (1H, brs)。

mp : $250.0-253.0^\circ\text{C}$ 。

【0137】

実施例 5

< 1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((3 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (5) の合成>

実施例 1 の方法に従い、6 - カルボキシー - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベ

ンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.250g) と 1 - ブタンスルホンアミド (0.118g) から標題の化合物 (0.250g) を得た。

[化合物 (5) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 0.83(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.34-1.41(2H, m), 1.61-1.69(2H, m), 2.53(3H, s), 3.49(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 5.64(2H, s), 6.49(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.38(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.45(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.53(1H, dd, $J=8.2$ および 1.8Hz), 7.65(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=8.4$ および 1.5Hz), 7.85(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 11.88(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1683cm^{-1} 。

mp : $249.3-250.1^\circ\text{C}$ 。

【0138】

実施例 6

< 1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - フェニルエチル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (6) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6 - カルボキシ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ((E) - (2 - フェニルエチニル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.300g) と (4 - メチルベンゼン) スルホンアミド (0.166g) から 1 - (2 - クロロ - 4 - ((E) - (2 - フェニルエチニル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾールを得た。このものを酢酸 (10ml) に溶かし、窒素雰囲気下で酸化白金 (I V) (10mg) を加えた。水素雰囲気下で 2 時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮した。残渣を水とアセトンの混合溶液から再結晶して、標題の化合物 (0.065g) を得た。

[化合物 (6) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 2.37(3H, s), 2.48(3H, s), 2.83(4H, s), 5.54(2H, s), 6.37(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.07(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.13-7.25(5H, m), 7.37-7.43(3H, m), 7.64(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 7.86(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.05(1H, s), 12.32(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1689cm^{-1} 。

mp : $205.7-208.9^{\circ}\text{C}$ 。

【0139】

実施例 7

<1-(2-クロロ-4-(フェニルオキシメチル)ベンジル)-2-メチル-6-((E)-(1-ペント-1-エン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(7)の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(フェニルオキシメチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.15g)と(E)-1-ペント-1-エンスルホンアミド(0.07g)から標題の化合物(0.11g)を得た。

[化合物(7)の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$: 0.85(3H, dt, $J=7.3$ および 2.8Hz), 1.38-1.48(2H, m), 2.18-2.26(2H, m), 2.49(3H, s), 5.08(2H, s), 5.59(2H, s), 6.45(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.76(1H, dd, $J=16.4$ および 1.4Hz), 6.82-6.90(1H, m), 6.91-6.95(1H, m), 6.97(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.25-7.31(3H, m), 7.65-7.67(2H, m), 7.77(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.08(1H, s), 11.96(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1672cm^{-1} 。

mp : $177.0-184.0^{\circ}\text{C}$ 。

【0140】

実施例 8

<1-(2-クロロ-4-(フェニルオキシメチル)ベンジル)-2-メチル-6-((E)-(2-フェニルエテン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(8)の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(フェニル

を得た。

[化合物(8)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.49(3H, s), 5.07(2H, s), 5.59(2H, s), 6.44(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.91-6.98(3H, m), 7.24-7.30(3H, m), 7.42-7.51(4H, m), 7.61-7.65(2H, m), 7.66(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.75(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.11(1H, s), 12.15(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1672cm^{-1} 。

mp : 220.2-223.5°C。

【0141】

実施例 9

< 6- (1-ブタンスルホニルカルバモイル) - 1- (2-クロロ-4- (フェニルオキシメチル) ベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (9) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー-1- (2-クロロ-4- (フェニルオキシメチル) ベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (0.15g) と 1-ブタンスルホンアミド (0.07g) から標題の化合物 (0.15g) を得た。

〔化合物 (9) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.84(3H, dt, $J=7.3$ および 2.5Hz), 1.34-1.42(2H, m), 1.61-1.69(2H, m), 2.49(3H, s), 3.49(2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 5.07(2H, s), 5.60(2H, s), 6.46(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.92(1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 6.97(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.25-7.31(3H, m), 7.64(1H, s), 7.67(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.10(1H, s), 11.86(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1689cm^{-1} 。

mp : 198.0-205.0°C。

【0142】

実施例 10

< 1- (2-クロロ-4- (フェニルオキシメチル) ベンジル) - 2-メチル-6- ((3-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (10) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー-1- (2-クロロ-4- (フェニルオキシメチル) ベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (0.15g) と (3-メチルベンゼン) スルホンアミド (0.08g) から標題の化合物 (0.14g) を得た。

[化合物 (10) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.39(3H, m), 2.48(3H, s), 5.07(2H, s), 5.59(2H, s), 6.43(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.93(1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 6.97(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25-7.30(3H, m), 7.49(2H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 7.62-7.66(2H, m), 7.72(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.77(2H, s), 8.06(1H, s), 12.35(1H, brs)。

mp : 160.1-170.1°C。

【0143】

実施例 11

<1-(2-クロロ-4-(n-オクチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(11)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(n-オクチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.25g)と1-ペンタンスルホンアミド(0.11g)から標題の化合物(0.25g)を得た。

[化合物 (11) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.75-0.90(6H, m), 1.15-1.47(14H, m), 1.62-1.73(4H, m), 3.49(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.93(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 5.50(2H, s), 6.45(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.80(1H, dd, $J=8.7$ および 2.5Hz), 7.11(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.65(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.09(1H, s), 11.86(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1667cm^{-1} 。

mp : 170.1-173.4°C。

【0144】

実施例 12

<1-(2-クロロ-4-(n-オクチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-

実施例1の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(n-オクチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.20g)と(4-メ

チルベンゼン) スルホンアミド (0.10g) から標題の化合物 (0.21g) を得た。

[化合物 (12) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.86(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.21-1.45(10H, m), 1.63-1.71(2H, m), 2.39(3H, s), 3.95(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 5.51(2H, s), 6.44(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.81(1H, dd, $J=8.4$ および 2.5Hz), 7.13(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.42(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.88(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.06(1H, s), 12.37(1H, brs)。

MASS(FD) : m/z 582 ($M+1$)。

mp : 205.3-214.0°C。

【0145】

実施例 13

< 1 - (2-クロロ-4-(n-ヘキシルオキシ)ベンジル) - 2-メチル-6-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール (13) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(n-ヘキシルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.200g) と 1-ペンタンスルホンアミド (0.089g) から標題の化合物 (0.075g) を得た。

[化合物 (13) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.81(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.85(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.22-1.30(6H, m), 1.30-1.39(4H, m), 1.62-1.71(4H, m), 2.49(3H, s), 3.49(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.93(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 5.50(2H, s), 6.45(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.81(1H, dd, $J=8.6$ および 2.5Hz), 7.12(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.65(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.78(1H, dd, $J=8.5$ および 1.6Hz), 8.09(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 11.91(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1672cm^{-1} 。

mp : 171.6-173.5°C。

【0146】

実施例 14

< 1 - (2-クロロ-4-(n-ペンチルオキシ)ベンジル) - 2-メチル-6

— (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (14) の合成
>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(n-ペンチルオキシ) ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.20g) と 1-ペンタンスルホンアミド (0.10g) から標題の化合物 (0.17g) を得た。

[化合物 (14) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.81(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.86(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.20-1.40(8H, m), 1.62-1.74(4H, m), 3.48(2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 3.93(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 5.50(2H, s), 6.45(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.81(1H, dd, $J=8.4$ および 2.5Hz), 7.12(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.65(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.09(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 11.86(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1672cm^{-1} 。

mp : $178-181^\circ\text{C}$ 。

【0147】

実施例 15

< 1-(2-クロロ-4-(n-ペンチルオキシ) ベンジル)-2-メチル-6-(4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (15) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(n-ペンチルオキシ) ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.20g) と (4-メチルベンゼン) スルホンアミド (0.12g) から標題の化合物 (0.17g) を得た。

[化合物 (15) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.88(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.28-1.42(4H, m), 1.62-1.68(2H, m), 2.39(3H, s), 2.51(3H, s), 3.95(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 5.51(2H, s), 6.44(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.81(1H, dd, $J=8.4$ および 2.3Hz), 7.13(1H, d, $J=2$

IR(Nujol) : 1688cm^{-1}

mp : $214-217^\circ\text{C}$

【0148】

実施例 16

<1-(4-n-ブチルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(16)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシー-1-(4-n-ブチルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.20g)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(0.12g)から標題の化合物(0.18g)を得た。

〔化合物(16)の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.89(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.34-1.42(2H, m), 1.62-1.67(2H, m), 2.37(3H, s), 2.47(3H, s), 3.93(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 5.48(2H, s), 6.41(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.79(1H, dd, $J=8.6$ および 2.5Hz), 7.11(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.40(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.70(1H, dd, $J=8.4$ および 1.7Hz), 7.85(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.03(1H, s), 12.36(1H, brs)。

MASS(FD): m/z 525 (M)。

mp: 214.8-219.1°C。

【0149】

実施例 17

<1-(2-クロロ-4-(n-プロピルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(17)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(n-プロピルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.20g)と1-ペンタンスルホンアミド(0.11g)から標題の化合物(0.15g)を得た。

〔化合物(17)の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.81(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.93(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.21-1.29(2H, m), 1.33-1.38(2H, m), 1.65-1.72(4H, m), 2.49(3H, s), 3.49(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.90(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 5.50(2H, s), 6.45(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.81(1H, dd, $J=8.8$ および 2.5Hz), 7.12(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.65(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

z), 7.78(1H, dd, J=8.4 および 1.7Hz), 8.09(1H, s), 11.89(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1672cm^{-1} 。

mp : 178.0-183.5°C。

【0150】

実施例 18

<1-(2-クロロ-4-(n-プロピルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(18)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(n-プロピルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.20g)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(0.12g)から標題の化合物(0.20g)を得た。

〔化合物(18)の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.93(3H, dt, J=7.3 および 1.9Hz), 1.65-1.73(2H, m), 2.38(3H, s), 2.47(3H, s), 3.90(2H, dt, J=6.5 および 1.9Hz), 5.49(2H, s), 6.42(1H, d, J=8.8Hz), 6.80(1H, dd, J=8.9 および 2.5Hz), 7.11(1H, d, J=2.4Hz), 7.40(2H, d, J=7.5Hz), 7.61(1H, d, J=8.5Hz), 7.70(1H, d, J=8.5Hz), 7.86(2H, dd, J=8.4 および 2.0Hz), 8.04(1H, s), 12.29(1H, brs)。

mp : 213.5-235.5°C。

【0151】

実施例 19

<1-(2-クロロ-4-(メチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(19)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.180g)と1-ペンタンスルホンアミド(0.126g)から標題の化合物(0.15g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) :

1.68(2H, m), 1.29(3H, s), 3.49(2H, t, J=7.8Hz), 3.73(3H, s), 5.51(2H, s), 6.48(1H, d, J=8.7Hz), 6.82(1H, dd, J=8.7 および 2.6Hz), 7.14(1H, d,

$J=2.5\text{Hz}$), 7.66(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.78(1H, dd, $J=8.4$ and 1.5Hz), 8.09(1H, s), 11.87(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1689cm^{-1} 。

mp : $211-213^{\circ}\text{C}$ 。

【0152】

実施例 20

<1-(2-クロロ-4-(メチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-(4-メチルベンゼン)スルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール(20)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.180g)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(0.142g)から標題の化合物(0.14g)を得た。

〔化合物(20)の物性〕

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$: 2.37(3H, s), 2.47(3H, s), 3.73(3H, s), 5.49(2H, s), 6.45(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.81(1H, dd, $J=8.7$ および 2.5Hz), 7.13(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.41(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.70(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.86(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.03(1H, s), 12.30(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1694cm^{-1} 。

mp : $213-216^{\circ}\text{C}$ 。

【0153】

実施例 21

<1-(2-クロロ-4-(2-メチルオキシエチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール(21)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(2-メチルオキシエチル)オキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.16g)と1-ペンタンスルホンアミド(0.08g)から標題の化合物(0.05g)を得た。

〔化合物(21)の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.81(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.22-1.28(2H, m), 1.32-1.38(2H, m), 1.64-1.72(2H, m), 2.49(3H, s), 3.26(3H, s), 3.46-3.51(2H, m), 3.60(2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 4.07(2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 5.51(2H, s), 6.45(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.83(1H, dd, $J=8.1$ および 2.5Hz), 7.15(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.65(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 11.89(1H, bts)。

IR(Nujol) : 1672cm^{-1} 。

mp : $165-168^\circ\text{C}$ 。

【0154】

実施例 22

<1-(2-クロロ-4-((2-メチルオキシエチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(22)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-((2-メチルオキシエチル)オキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.16g)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(0.11g)から標題の化合物(0.12g)を得た。

[化合物(22)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.37(3H, s), 2.47(3H, s), 3.27(3H, s), 3.59-3.62(2H, m), 4.06-4.08(2H, m), 5.49(2H, s), 6.42(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.81(1H, dd, $J=8.6$ および 2.5Hz), 7.14(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.40(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.70(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.85(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.03(1H, s), 12.36(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1689cm^{-1} 。

mp : $198.5-203.0^\circ\text{C}$ 。

<1-(2-クロロ-4-(シクロヘンチルメチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ベンゼンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(22)

）の合成＞

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.150g) と 1-ペンタンスルホンアミド (0.065g) から標題の化合物 (0.178g) を得た。

〔化合物 (23) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.81(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.21-1.42(6H, m), 1.48-1.78(8H, m), 2.21-2.28(1H, m), 3.49(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.81(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 5.50(2H, s), 6.45(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.81(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.12(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.65(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.09(1H, s), 11.86(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1667cm^{-1} 。

mp : $184.0-185.5^\circ\text{C}$ 。

—【0.156】—

実施例 24

<1-(2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (24) の合成＞

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.150g) と (4-メチルベンゼン)スルホンアミド (0.073g) から標題の化合物 (0.161g) を得た。

〔化合物 (24) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.23-1.31(2H, m), 1.47-1.60(4H, m), 1.68-1.76(2H, m), 2.21-2.27(1H, m), 2.38(3H, s), 2.47(3H, m), 3.81(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 5.49(2H, s), 6.42(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.79(1H, dd, $J=8.7$ および 2.4Hz), 7.12(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.40(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.70(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.86(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.03(1H, s), 12.30(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1694cm^{-1} 。

mp : $221.5-222.5^\circ\text{C}$ 。

【0157】

実施例 25

＜1-（2-クロロ-4-（シクロペンチルメチルオキシ）ベンジル）-2-メチル-6-（（E）-1-ペント-1-エンシルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール（25）の合成＞

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー-1-（2-クロロ-4-（シクロペンチルメチルオキシ）ベンジル）-2-メチルベンズイミダゾール（0.150g）と（E）-1-ペント-1-エンシルホンアミド（0.064g）から標題の化合物（0.107g）を得た。

〔化合物（25）の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.86(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.23-1.32(2H, m), 1.40-1.61(6H, m), 1.68-1.76(2H, m), 2.20-2.28(3H, m), 2.50(3H, s), 3.81(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 5.49(2H, s), 6.43(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.73-6.89(3H, m), 7.12(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=12.5\text{Hz}$), 7.76(1H, dd, $J=8.5$ および 1.6Hz), 8.06(1H, s), 11.96(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1672cm^{-1} 。

mp : $193.5-194.5^\circ\text{C}$ 。

【0158】

実施例 26

＜6-（ベンゼンシルホニルカルバモイル）-1-（4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル）-2-メチルベンズイミダゾール（26）の合成＞

実施例 1 の方法に従い、1-（4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル）-6-カルボキシー-2-メチルベンズイミダゾール（0.183g）とベンゼンシルホンアミド（0.099g）から標題の化合物（0.132g）を得た。

〔化合物（26）の物性〕

m), 7.61(3H, m), 7.70(2H, m), 7.98(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.05(1H, s), 12.40(1H, brs)

IR(Nujol) : 1689cm^{-1} 。

mp : $217-219^{\circ}\text{C}$ 。

【0159】

実施例 27

<1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((3-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(27)の合成>

実施例1の方法に従い、1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール(0.183g)と(3-メチルベンゼン)スルホンアミド(0.108g)から標題の化合物(0.188g)を得た。

[化合物(27)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.39(3H, s), 2.53(3H, s), 5.08(2H, s), 5.50(2H, s), 6.44(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.89(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.23(1H, s), 7.32(1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 7.39(4H, m), 7.50(2H, m), 7.63(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.78(2H, m), 8.05(1H, s), 12.40(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1606cm^{-1} 。

mp : $202.0-203.7^{\circ}\text{C}$ 。

【0160】

実施例 28

<1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((E)-(2-フェニルエテン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(28)の合成>

実施例1の方法に従い、1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール(0.183g)と(E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド(0.115g)から標題の化合物(0.207g)を得た。

[化合物(28)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.49(3H, s), 5.08(2H, s), 5.50(2H, s), 6.44(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.89(1H, dd, $J=8.6$ および 2.4Hz), 7.23(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.31(1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 7.34-7.51(8H, m), 7.64(2H, m), 7.77(3H, m), 8.11(1H

, s), 12.20 (1H, brs).

IR(Nujol) : 1672cm^{-1} .

mp : 229.7-231.6°C.

【 0 1 6 1 】

实施例 29

＜ 1 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((5 - クロロ - 2 - チオフェン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (2 9) の合成 ＞

実施例 1 の方法に従い、1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (0.183g) と (5-クロロ-2-チオフェン) スルホンアミド (0.152g) から標題の化合物 (0.175g) を得た。

[化合物 (29) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.60(3H, s), 5.10(2H, s), 5.59(2H, s), 6.65(1H, m), 6.91(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.17(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.24(1H, s), 7.30-7.42(5H, m), 7.56(1H, s), 7.68(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.90(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.09(1H, s)。

IR(Nujol) : 1606cm^{-1} .

mp : 272-274°C.

【 0 1 6 2 】

实施例 30

＜ 1 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - クロロベンジル) - 6 - (1 - ブタンスルホ
ニルカルバモイル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (3 0) の合成 ＞

実施例 1 の方法に従い、1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (0.183g) と 1-ブタンスルホンアミド (0.106g) から標題の化合物 (0.175g) を得た。

2.49(3H, s), 3.50(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 5.09(2H, s), 5.51(2H, s), 6.46(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.90(1H, dd, $J=8.7$ および 7Hz , 2.4Hz), 7.25(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.3

1(1H, t, J=7.0Hz), 7.35-7.52(4H, m), 7.66(1H, d, J=8.5Hz), 7.79(1H, d, J=8.5Hz), 8.10(1H, s), 11.88(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1672cm⁻¹。

mp : 186-188°C。

【0163】

実施例 3 1

<1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(E)-1-ペント-1-エンシルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(31)の合成>

実施例 1 の方法に従い、1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール(0.183g)と(E)-1-ペント-1-エンシルホンアミド(0.115g)から標題の化合物(0.152g)を得た。

[化合物(31)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.44(2H, m), 2.23(2H, m), 2.49(3H, s), 5.09(2H, s), 5.50(2H, s), 6.45(1H, d, J=8.7Hz), 6.77(1H, d, J=15.1Hz), 6.84-6.91(2H, m), 7.24(1H, d, J=2.5Hz), 7.32(1H, t, J=7.0Hz), 7.35-7.42(4H, m), 7.65(1H, d, J=8.5Hz), 7.77(1H, dd, J=8.5 および 1.5Hz), 8.08(1H, s), 12.05(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1672cm⁻¹。

mp : 206-209°C。

【0164】

実施例 3 2

<6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(2-チエニル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(32)の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(2-チエニル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.218g)と1-ブタンスルホンアミド(0.110g)から標題の化合物(0.145g)を得た。

[化合物(32)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 0.88(3H, t, J=7.3Hz), 1.43(2H, m), 1.70(2H, m)

, 2.57(3H, s), 3.54(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 5.66(2H, s), 6.54(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.18(1H, t, $J=4.3\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.63(2H, m), 7.74(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.86(1H, dd, $J=8.5$ および 1.4Hz), 7.91(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.18(1H, s), 11.95(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1683cm^{-1} 。

mp : $258-261^{\circ}\text{C}$ 。

【0165】

実施例 33

<1-(2-クロロ-4-(2-チエニル)ベンジル)-2-メチル-6-((E)-1-ペント-1-エンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(33)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(2-チエニル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.218g)と(E)-1-ペント-1-エンスルホンアミド(0.119g)から標題の化合物(0.155g)を得た。

[化合物(33)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.84(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.42(2H, m), 2.20(2H, m), 2.51(3H, s), 5.60(2H, s), 6.47(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.75(1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 6.85(1H, dt, $J=15.0$ および 6.8Hz), 7.13(1H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.58(2H, m), 7.67(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 8.11(1H, s), 11.97(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1672cm^{-1} 。

mp : $238-240^{\circ}\text{C}$ 。

【0166】

実施例 34

<6-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(2-フ

ル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.150g)とベンゼンスルホンアミド(0.090g)から標題の化合物(0.128g)を得た。

[化合物 (34) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.49(3H, s), 5.59(2H, s), 6.50(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.60(1H, s), 7.04(1H, s), 7.53(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.60(2H, m), 7.66(2H, m), 7.73(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.76(1H, s), 7.87(1H, s), 7.97(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.08(1H, s)。

IR(Nujol) : 1678cm^{-1} 。

mp : $245-248^\circ\text{C}$ 。

【0167】

実施例 35

<1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチル-6-((3-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (35) の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.150g) と (3-メチルベンゼン)スルホンアミド (0.098g) から標題の化合物 (0.174g) を得た。

[化合物 (35) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.37(3H, s), 2.50(3H, s), 5.61(2H, s), 6.52(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.60(1H, m), 7.05(1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.49(2H, m), 7.53(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.67(1H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 7.76(4H, m), 7.87(1H, s), 8.11(1H, s), 12.45(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1617cm^{-1} 。

mp : $228.6-231.0^\circ\text{C}$ 。

【0168】

実施例 36

<1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチル-6-((E)-(2-フェニルエテン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (36) の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.150g) と (E)-(2-フェ

ニルエテン) スルホンアミド (0.104g) から標題の化合物 (0.170g) を得た。

[化合物 (36) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.52(3H, s), 5.61(2H, s), 6.54(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.59(1H, m), 7.05(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.44(3H, m), 7.49(1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 7.53(1H, dd, $J=8.2$ および 1.4Hz), 7.63(1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.75(3H, m), 7.82(1H, dd, $J=8.5$ および 1.4Hz), 7.87(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 8.17(1H, s), 12.15(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1689cm^{-1} 。

mp : $236.2-238.2^\circ\text{C}$ 。

【0169】

実施例 37

<1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-6-(5-クロロ-2-チオフェン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール (37) の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.150g) と (5-クロロ-2-チオフェン)スルホンアミド (0.113g) から標題の化合物 (0.132g) を得た。

[化合物 (37) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.60(3H, s), 5.67(2H, s), 6.59(1H, s), 6.68(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.16(1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.55(2H, m), 7.70(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.76(1H, s), 7.88(2H, m), 8.12(1H, s)。

IR(Nujol) : 1622cm^{-1} 。

mp : $279-282^\circ\text{C}$ 。

【0170】

実施例 38

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)

ンアミド (0.078g) から標題の化合物 (0.138g) を得た。

[化合物 (38) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.83(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.37(2H, m), 1.64(2H, m), 2.51(3H, s), 3.49(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 5.60(2H, s), 6.53(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.59(1H, m), 7.05(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.75(1H, s), 7.80(1H, dd, $J=1.4$ および 8.5Hz), 7.87(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 8.13(1H, s), 11.91(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1683cm^{-1} 。

mp : $238.6-241.2^\circ\text{C}$ 。

【0171】

実施例 39

<1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチル-6-((E)-1-ペント-1-エンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (39) の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.150g) と (E)-ペント-1-エンスルホンアミド (0.085g) から標題の化合物 (0.135g) を得た。

[化合物 (39) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.84(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.42(2H, m), 2.21(2H, m), 2.50(3H, s), 5.60(2H, s), 6.51(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.60(1H, m), 6.75(1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 6.86(1H, m), 7.05(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.67(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.76(2H, m), 7.88(1H, s), 8.11(1H, s), 12.02(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1672cm^{-1} 。

mp : $222-228^\circ\text{C}$ 。

【0172】

実施例 40

<1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-(メチルオキシメチル)-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (40) の合

成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-(メチルオキシメチル)ベンズイミダゾール (0.20g) と 1-ペンタンスルホンアミド (0.10g) から標題の化合物 (0.22g) を得た。

[化合物 (40) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 0.78(3H, dt, $J=7.3$ および 1.2Hz), 1.19-1.27(2H, m), 1.30-1.36(2H, m), 1.62-1.70(2H, m), 3.31(3H, s), 3.49(2H, t, $J=7.7$ Hz), 4.70(2H, s), 5.70(2H, s), 6.51(1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.35-7.39(1H, m), 7.42-7.46(2H, m), 7.51(1H, dd, $J=8.1$ および 1.5Hz), 7.64-7.66(2H, m), 7.80(1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.84-7.87(2H, m), 8.17(1H, s), 11.96(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1694cm^{-1} 。

mp : 178.0-179.9°C。

【0173】

実施例 41

<1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-2-(メチルオキシメチル)ベンズイミダゾール (41) の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-(メチルオキシメチル)ベンズイミダゾール (0.20g) と (4-メチルベンゼン)スルホンアミド (0.11g) から標題の化合物 (0.17g) を得た。

[化合物 (41) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 2.35(3H, s), 3.23(3H, s), 4.67(2H, s), 5.69(2H, s), 6.48(1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.36-7.40(3H, m), 7.42-7.47(2H, m), 7.50(1H, dd, $J=8.1$ および 1.8Hz), 7.64-7.67(2H, m), 7.77(2H, s), 7.83-7.86(3H, m), 8.11(1H, s)。

【0174】

実施例 12

<1-(2-クロロ-4-(1-ペンチン-1-イル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(42)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチン-1-イル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(222mg)と1-ペンタンスルホンアミド(137mg)から標題の化合物(167mg)を無色結晶として得た。

[化合物(42)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 0.88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.02 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.24-1.69 (6H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 2.36 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.58 (3H, s), 3.51-3.62 (2H, m), 5.43 (2H, s), 6.28 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.67 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.75-7.83 (2H, m)。

MASS(ESI): m/z 498 ($M-1$)。

【0175】

実施例43

<1-(2-クロロ-4-(1-ペンチン-1-イル)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(43)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチン-1-イル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(210mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(147mg)から標題の化合物(231mg)を無色結晶として得た。

[化合物(43)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1.02 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.55-1.66 (2H, m), 2.36 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.42 (3H, s), 2.53 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.19 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.44 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.77 (1H, s), 8.00 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)。

MASS(ESI): m/z 518 ($M-1$)。

【0176】

実施例44

<1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシニ-1-イル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(44)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシニ-1-イル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(250mg)と1-ペンタンスルホンアミド(149mg)から標題の化合物(228mg)を無色結晶として得た。

[化合物(44)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 0.82-0.99(6H, m), 1.25-1.91(10H, m), 2.39(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.49-3.60(2H, m), 5.42(2H, s), 6.27(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.08(1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.49(1H, brs), 7.71(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.83(1H, brs)。

MASS(ESI): m/z 514 ($M+1$)。

mp 190-191 °C。

【0177】

実施例45

<1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシニ-1-イル)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(45)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシニ-1-イル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(250mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(169mg)から標題の化合物(290mg)を無色結晶として得た。

[化合物(45)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 0.82-0.99(6H, m), 1.25-1.91(10H, m), 2.39(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.49-3.60(2H, m), 5.42(2H, s), 6.27(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.08(1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 7.44(1H, brs), 7.65(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.78(1H, brs), 8.00(2H, d, $J=8\text{Hz}$)

MASS(ESI) : m/z 534 (M+1)。

mp : 213-214 °C

【0178】

実施例 46

<1-(2-クロロ-4-(1-ヘプチン-1-イル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(46)の合成>

製造例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ヘプチン-1-イル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(245mg)と1-ペンタンスルホンアミド(141mg)から標題の化合物(175mg)を無色結晶として得た。

[化合物(46)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.91 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.24-1.66 (10H, m), 1.78-1.94 (2H, m), 2.38 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.58 (3H, s), 3.50-3.61 (2H, m), 5.43 (2H, s), 6.28 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.67 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.75-7.83 (2H, m)。

MASS(ESI) : m/z 526 (M-1)。

【0179】

実施例 47

<1-(2-クロロ-4-(1-ヘプチン-1-イル)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(47)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ヘプチン-1-イル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(225mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(146mg)から標題の化合物(228mg)を無色結晶として得た。

[化合物(47)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.91 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.25-1.47 (4H, m), 1.53-1.65 (2H, m), 2.38 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.42 (3H, s), 2.54 (3H, s), 5.36 (2H, s)

), 6.20 (1H, d, J=8Hz), 7.05 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.33 (2H, d, J=8Hz), 7.45 (1H, d, J=1Hz), 7.63 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.70-7.79 (2H, m), 8.01 (2H, d, J=8Hz)。

MASS(ESI) : m/z 546 (M-1)。

【0180】

実施例 48

<1-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(48)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(235mg)と1-ペンタンスルホンアミド(162mg)から標題の化合物(204mg)を無色結晶として得た。

[化合物(48)の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.21 (3H, t, J=7Hz), 1.25-1.48 (4H, m), 1.81-1.92 (2H, m), 2.57-2.65 (5H, m), 3.55-3.60 (2H, m), 5.42 (2H, s), 6.29 (1H, d, J=8Hz), 6.93 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.32 (1H, s), 7.67 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.77-7.80 (2H, m)。

MASS(ESI) : m/z 460 (M-1)。

【0181】

実施例 49

<1-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチル-6-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(49)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(230mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(180mg)から標題の化合物(235mg)を無色結晶として得た。

[化合物(49)の物性]

(3H, m), 7.59 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.72-7.75 (2H, m), 8.03 (2H, d, J=8Hz)

MASS(ESI) : m/z 480 ($M-1$)。

【0182】

実施例 50

<1-(4-n-ブチル-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(50)の合成>

実施例1の方法に従い、1-(4-n-ブチル-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール(0.400g)と1-ペンタンスルホンアミド(0.219g)から標題の化合物(0.340g)を得た。

[化合物(50)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.80(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.85(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.21-1.30(4H, m), 1.31-1.38(2H, m), 1.46-1.53(2H, m), 1.63-1.71(2H, m), 2.48(3H, s), 2.53(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.49(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 5.55(2H, s), 6.36(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.04(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.39(1H, s), 7.67(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.10(1H, s), 11.85(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1667cm^{-1} 。

mp : $176.8-177.7^\circ\text{C}$ 。

【0183】

実施例 51

<1-(4-n-ブチル-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(51)の合成>

実施例1の方法に従い、1-(4-n-ブチル-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール(0.400g)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(0.247g)から標題の化合物(0.525g)を得た。

[化合物(51)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.85(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.21-1.30(2H, m), 1.46-1.53(2H, m), 2.37(3H, s), 2.49(3H, s), 2.53(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 5.53(2H, s), 6.33(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.03(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.37-7.41(3H, m), 7.62(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.70(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.85(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.04(1H, s), 12.33(1H, brs)。

mp : 198.1-198.8°C.

【0184】

実施例 52

<1-(2-クロロ-4-(1-ペンチル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(52)の合成>

製造例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(220mg)と1-ペンタンスルホンアミド(135mg)から標題の化合物(170mg)を無色結晶として得た。

[化合物(52)の物性]

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.84-0.95 (6H, m), 1.22-1.67 (10H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.55 (2H, t, J=7Hz), 2.60 (3H, s), 3.50-3.63 (2H, m), 5.42 (2H, s), 6.30 (1H, d, J=8Hz), 6.90 (1H, d, J=8Hz), 7.30 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.75-7.84 (2H, m)。

MASS(ESI) : m/z 502 (M-1)。

【0185】

実施例 53

<1-(2-クロロ-4-(1-ペンチル)ベンジル)-2-メチル-6-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(53)の合成>

6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(211mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(146mg)から標題の化合物(216mg)を無色結晶として得た。

[化合物(53)の物性]

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm) : 0.84 (3H, t, J=7Hz), 1.16-1.35 (4H, m), 1.45-1.60 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.44-2.60 (5H, m), 5.55 (2H, s), 6.33 (1H, d

MASS(ESI) : m/z 522 (M-1)。

【0186】

実施例 54

<6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(54)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(260mg)と1-ブタンスルホンアミド(167mg)から標題の化合物(240mg)を無色結晶として得た。

[化合物(54)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 0.87 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.95 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.28 (6H, brs), 1.40-1.61 (4H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 2.55 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.60 (3H, s), 3.55-3.64 (2H, m), 5.42 (2H, s), 6.30 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.30 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.77-7.83 (2H, m)。

MASS(ESI): m/z 504 ($M+1$)。

【0187】

実施例 55

<1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(55)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(250mg)と1-ペンタンスルホンアミド(177mg)から標題の化合物(187mg)を無色結晶として得た。

[化合物(55)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 0.83-0.95 (6H, m), 1.22-1.64 (12H, m), 1.81-1.94 (2H, m), 2.56 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.60 (3H, s), 3.53-3.63 (2H, m), 5.42 (2H, s), 6.29 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.30 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.77-7.84 (2H, m)。

MASS(ESI): m/z 518 ($M+1$)。

【0188】

実施例 56

<1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチル-6-((E)-1-ペント-1-エンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(5

6) の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (250mg) と (E)-1-ペント-1-エンスルホンアミド (160mg) から標題の化合物 (197mg) を無色結晶として得た。

[化合物 (56) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.87 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.28 (6H, brs), 1.45-1.66 (4H, m), 2.28 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.55 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.59 (3H, s), 5.41 (2H, s), 6.26 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.05-7.19 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.75-7.82 (2H, m)。

MASS(ESI) : m/z 516 ($M+1$)。

— 【0189】 —

実施例 57

<1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチル-6-((E)-(2-フェニルエテン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (57) の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (230mg) と ((E)-2-フェニルエテン)スルホンアミド (164mg) から標題の化合物 (251mg) を無色結晶として得た。

[化合物 (57) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 0.83 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.23 (6H, brs), 1.41-1.60 (2H, m), 2.42-2.60 (5H, m), 5.55 (2H, s), 6.34 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.38-7.84 (10H, m), 8.12 (1H, s)。

実施例 58

<1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチル-6-((E)-(2-フェニルエテン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (58) の合成>

5-クロロ-2-チオフエン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (58) の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(230mg)と(5-クロロ-2-チオフエン)スルホンアミド(177mg)から標題の化合物(199mg)を無色結晶として得た。

[化合物(58)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm): 0.83 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.24 (6H, brs), 1.45-1.61 (2H, m), 2.46-2.66 (5H, m), 5.64 (2H, s), 6.53 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.09 (1H, s)。

MASS(ESI): m/z 564 ($M+1$)。

【0191】

実施例59

<1-(2-クロロ-4-(1-ヘプチル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(59)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ヘプチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(220mg)と1-ペンタンスルホンアミド(125mg)から標題の化合物(195mg)を無色結晶として得た。

[化合物(59)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 0.82-0.94 (6H, m), 1.20-1.50 (14H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.55 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.60 (3H, s), 3.52-3.62 (2H, m), 5.42 (2H, s), 6.29 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.90 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.30 (1H, s), 7.67 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.75-7.83 (2H, m)。

MASS(ESI): m/z 530 ($M-1$)。

【0192】

実施例60

<1-(2-クロロ-4-(1-ヘプチル)ベンジル)-2-メチル-6-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(60)の

合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ヘプチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (200mg) と (4-メチルベンゼン)スルホンアミド (129mg) から標題の化合物 (194mg) を無色結晶として得た。

[化合物 (60) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.87 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.17-1.37 (8H, m), 1.49-1.63 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.46-2.60 (5H, m), 5.35 (2H, s), 6.20 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.85 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.77 (1H, s), 8.01 (2H, d, $J=8\text{Hz}$).

MASS(ESI) : m/z 550 ($M-1$).

【0-193】

実施例 61

<6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (61) の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (230mg) と 1-ブタンスルホンアミド (128mg) から標題の化合物 (218mg) を無色結晶として得た。

[化合物 (61) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.93 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.42-1.54 (2H, m), 1.79-1.90 (2H, m), 2.60 (3H, s), 3.55-3.60 (2H, m), 5.50 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.78-7.84 (3H, m).

MASS(ESI) : m/z 486 ($M-1$).

・ 例 2

<6-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (62) の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (220mg) とベンゼンスルホンアミド (141mg) から標題の化合物 (217mg) を無色結晶として得た。

[化合物 (62) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 2.57 (3H, s), 5.44 (2H, s), 6.39 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.52-7.57 (2H, m), 7.62-7.68 (2H, m), 7.73-7.78 (3H, m), 8.14 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)。

MASS(ESI) : m/z 506 (M-1)。

【0195】

実施例 63

<1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-6-((3-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (63) の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-トリフルオロメチルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (220mg) と (3-メチルベンゼン)スルホンアミド (358mg) から標題の化合物 (223mg) を無色結晶として得た。

[化合物 (63) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-MeOH}$, δ ppm) : 2.43 (3H, s), 2.56 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.43 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.40-7.43 (2H, m), 7.72-7.82 (4H, m), 7.88-7.94 (2H, m)。

MASS(ESI) : m/z 520 (M-H)。

mp : 275-277°C。

【0196】

実施例 64

<1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-6-((E)-(2-フェニルエテン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (64) の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(トリフル

オロメチル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (220mg) と (E) - (2 - フェニルエテン) スルホンアミド (383mg) から標題の化合物 (226mg) を無色結晶として得た。

〔化合物 (64) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -MeOH, δ ppm) : 2.58(3H, s), 5.49(2H, s), 6.45(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.17(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.36-7.44(4H, m), 7.52-7.55(2H, m), 7.71-7.85(5H, m)。

MASS(ESI) : m/z 532 (M-H)。

mp : 285-286°C。

【0197】

実施例 65

< 1 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((5 - クロロ - 2 - チオフェン) - スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (65) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6 - カルボキシ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (220mg) と (5 - クロロ - 2 - チオフェン) スルホンアミド (413mg) から標題の化合物 (210mg) を無色結晶として得た。

〔化合物 (65) の物性〕

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 -MeOH, δ ppm) : 2.60(3H, s), 5.55(2H, s), 6.52(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.98(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.72-7.80(3H, m), 7.86(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.92(1H, s)。

MASS(ESI) : m/z 546 (M-1)。

mp : >300°C。

【0198】

ーメチル - 6 - (1 - ヘンタン スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(N-メチル-n-ペンチルアミノ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (170mg) と 1-ペンタンスルホンアミド (96mg) から標題の化合物 (130mg) を無色結晶として得た。

〔化合物 (66) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.89 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.89 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.20-1.70 (10H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.89 (3H, s), 3.24 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.51-3.62 (2H, m), 5.35 (2H, s), 6.30-6.42 (2H, m), 6.70 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.67 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=1\text{Hz}$)。

MASS(ESI) : m/z 531 ($M-1$)。

【0199】

実施例 67

<1-(2-クロロ-4-(N-メチル-n-ペンチルアミノ)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (67) の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(N-メチル-n-ペンチルアミノ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (125mg) と (4-メチルベンゼン)スルホンアミド (80mg) から標題の化合物 (22mg) を無色粉末として得た。

〔化合物 (67) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.89 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.19-1.40 (4H, m), 1.45-1.60 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.23 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.27 (2H, s), 6.25 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.32 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.57-7.69 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.01 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)。

MASS(ESI) : m/z 553 ($M+1$)。

【0200】

実施例 68

< 1 - (4 - (n-ブチリルアミノ) - 2-クロロベンジル) - 2-メチル-6-
 - (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (68) の合成
 >

実施例 1 の方法に従い、1 - (4 - (n-ブチリルアミノ) - 2-クロロベン
 ジル) - 6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (210mg) と 1-ペン
 タンスルホンアミド (123mg) から標題の化合物 (158mg) を無色結晶として得た

[化合物 (68) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 0.81 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.89 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.1
 8-1.44 (4H, m), 1.50-1.76 (4H, m), 2.26 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.50 (3H, overlapped with DMSO-d_6), 3.50 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.54 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
 7.28 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$),
 8.00 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.11 (1H, s)。

MASS(ESI) : m/z 517 ($M-1$)。

【0201】

実施例 69

< 1 - (4 - (n-ブチリルアミノ) - 2-クロロベンジル) - 2-メチル-6-
 - ((4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (6
 9) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、1 - (4 - (n-ブチリルアミノ) - 2-クロロベン
 ジル) - 6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (190mg) と (4-メ
 チルベンゼン) スルホンアミド (126mg) から標題の化合物 (102mg) を無色結晶
 として得た。

[化合物 (69) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.98 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.74 (2H, tq, $J=7, 7\text{Hz}$), 2
 m), 7.75 (1H, s), 7.85 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.99 (2H, d, $J=8\text{Hz}$),

m/z 407 ($M-1$)

【0202】

実施例 70

<1-(2-クロロ-4-ホルホルノベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(70)の合成>

1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(250mg)をトルエン(3ml)に溶解し、窒素雰囲気下でナトリウム第三ブチラート(63mg)、ホルホルリン(49mg)、(R)-(+)-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(2.2mg)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(1.1mg)を順に添加し、100℃で20時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水を添加した。1規定塩酸をpH7になるまで添加し、クロロホルム：メタノール=4：1で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、クロロホルム：メタノール=30：1で溶出し、目的物の画分を減圧濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(3.0ml)に溶解し、80℃油浴上で水(3.2ml)を徐々に添加した。放冷して析出した結晶を濾取し、加熱下減圧乾燥することにより、標題の化合物(103mg)を淡黄色結晶として得た。

[化合物(70)の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3\text{-MeOH}, \delta \text{ ppm})$: 2.42(3H, s), 2.56(3H, s), 3.12(4H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.83(4H, t, $J=6\text{Hz}$), 5.33(2H, s), 6.28(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.58(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.29-7.34(3H, m), 7.70(1H, s), 7.82(1H, s), 7.00(2H, d, $J=8\text{Hz}$)。

MASS(ESI) : m/z 537 (M-H)。

mp : 239-241℃。

【0203】

実施例 71

<1-(2-クロロ-4-ホルホルノベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(71)の合成>

実施例 70 と同様の方法により、1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (373mg) とモルホリン (352mg) から標題の化合物 (210mg) を淡褐色結晶として得た。

〔化合物 (71) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.26-1.47 (4H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.59 (3H, s), 3.13 (4H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.56 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.82 (4H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.36 (2H, s), 6.35 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.60 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.67-7.73 (2H, m), 7.84 (1H, s)。

MASS (ESI) : m/z 517 ($M-H$)。

mp : 205-207°C。

【0204】

実施例 72

<1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (72) の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (260mg) と 1-ペンタンスルホンアミド (170mg) から標題の化合物 (274mg) を無色結晶として得た。

〔化合物 (72) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.28-1.48 (4H, m), 1.81-1.92 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.55-3.60 (2H, m), 5.41 (2H, s), 6.29 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.95 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.67 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.76-7.81 (2H, m)。

MASS (ESI) : m/z 478 ($M-1$)。

【0205】

1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (73) の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (250mg) と (4-メチルベンゼン) スルホンアミド (185mg) から標題の化合物 (267mg) を無色結晶として得た。

〔化合物 (73) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 2.38 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.48 (3H, s), 5.54 (2H, s), 6.36 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.40-7.43 (3H, m), 7.63 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.87 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.04 (1H, s)。

MASS(ESI) : m/z 498 ($M-1$)。

【0206】

実施例 74

<1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-6-(n -プロピルアミノスルホニル)カルバモイル)ベンズイミダゾール (74) の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (204mg) と N -(n -プロピル)スルファミド (118mg) から標題の化合物 (174mg) を白色粉末として得た。

〔化合物 (74) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 0.79 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.43 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.84 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.69 (2H, s), 6.59 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.69 (1H, brs), 7.80 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.02 (1H, s), 8.08 (1H, s), 11.57 (1H, brs)。

Mass(ESI) : m/e 487 ($M-H$)。

mp : 202-203°C。

【0207】

実施例 75

<1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-6-(n -プロ

ピルアミノスルホニル) カルバモイル) ベンズイミダゾール (75) の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.200g) と N-n-プロピルスルファアミド (0.122g) から標題の化合物 (0.238g) を得た。

[化合物 (75) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.77(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.38-1.46(2H, m), 2.52(3H, s), 2.84(2H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 5.63(2H, s), 6.52(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.37(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.44(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.53(1H, dd, $J=8.2$ および 1.7Hz), 7.62-7.68(4H, m), 7.80(1H, dd, $J=8.5$ および 1.5Hz), 7.85(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.12(1H, s), 11.61(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1661cm^{-1} 。

mp : $193.5-193.8^\circ\text{C}$ 。

【0208】

実施例 76

<6-(n-ブチルアミノスルホニル) カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (76) の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.200g) と N-n-ブチルスルファアミド (0.121g) から標題の化合物 (0.222g) を得た。

[化合物 (76) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.74(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.18-1.24(2H, m), 1.35-1.42(2H, m), 2.52(3H, s), 2.87(2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 5.63(2H, s), 6.52(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.37(1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 7.45(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.61-7.71(4H, m), 7.79(1H, dd, $J=8.6$ および 1.4Hz), 7.85(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.12(1H, s), 11.61(1H, brs)。

【0209】

実施例 77

<1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-6-(n-ヘキシルアミノスルホニル)カルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(77)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.125g)とN-n-ヘキシルスルファアミド(0.084g)から標題の化合物(0.159g)を得た。

[化合物(77)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.74(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.09-1.22(6H, m), 1.37-1.43(2H, m), 2.53(3H, s), 2.87(2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 5.63(2H, s), 6.51(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.38(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.45(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.53(1H, dd, $J=8.1$ および 1.6Hz), 7.61-7.71(4H, m), 7.80(1H, dd, $J=8.4$ および 1.5Hz), 7.85(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 11.58(1H, brs)。

IR(Nujol): 1661cm^{-1} 。

mp: $178.2-180.0^\circ\text{C}$ 。

【0210】

実施例78

<6-(ベンジルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(78)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.130g)とN-ベンジルスルファアミド(0.098g)から標題の化合物(0.163g)を得た。

[化合物(78)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.53(3H, s), 4.14(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.62(2H, s), 6.49(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.06(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.15(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.26(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.38(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.45(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.65(3H, m), 7.72(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.99(1H, s), 8.31(1H, brt), 11.58(1H, brs)。

IR(Nujol): 1650cm^{-1} 。

mp: $178.8-180.3^\circ\text{C}$ 。

【0211】

実施例 79

<1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-6-((N-エチルアミノスルホニル)カルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(79)の合成>

実施例1の方法に従い、1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール(0.20g)とN-n-エチルスルファミド(0.08g)から標題の化合物(0.13g)を得た。

[化合物(79)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.02(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.48(3H, s), 2.91-2.97(2H, m), 5.55(2H, s), 6.39(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.45(1H, dd, $J=8.4$ および 2.0Hz), 7.65(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.66(1H, brs), 7.78(1H, dd, $J=8.4$ および 1.7Hz), 7.85(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 11.57(1H, brs)。

IR(Nujol): 1661cm^{-1} 。

mp: $200.7-201.3^\circ\text{C}$ 。

【0212】

実施例 80

<1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((N-n-プロピルアミノスルホニル)カルバモイル)ベンズイミダゾール(80)の合成>

実施例1の方法に従い、1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール(0.25g)とN-n-プロピルスルファミド(0.10g)から標題の化合物(0.12g)を得た。

[化合物(80)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.79(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.41-1.48(2H, m), 2.48(3H, s), 2.85(2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 5.54(2H, s), 6.39(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.45(1H, dd, $J=8.4$ および 2.0Hz), 7.65(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.68(1H, brs), 7.78(1H, dd, $J=8.4$ および 1.5Hz), 7.85(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 11.57

mp: $198.1-198.7^\circ\text{C}$ 。

【0213】

実施例 8 1

＜1-（4-ブロモ-2-クロロベンジル）-6-（（n-ブチルアミノスルホニル）カルバモイル）-2-メチルベンズイミダゾール（81）の合成＞

実施例 1 の方法に従い、1-（4-ブロモ-2-クロロベンジル）-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール（0.200g）と N-n-ブチルスルファアミド（0.080g）から標題の化合物（0.151g）を得た。

〔化合物（81）の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 0.77(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.20-1.28(2H, m), 1.37-1.44(2H, m), 2.87-2.92(2H, m), 5.54(2H, s), 6.38(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.66(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.69(1H, brs), 7.78(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.86(1H, s), 8.06(1H, s), 11.55(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1661cm^{-1} 。

mp : 199.6-200.4°C。

【0214】

実施例 8 2

＜1-（4-ブロモ-2-クロロベンジル）-2-メチル-6-（（N-n-ペンチルアミノスルホニル）カルバモイル）ベンズイミダゾール（82）の合成＞

実施例 1 の方法に従い、1-（4-ブロモ-2-クロロベンジル）-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール（0.20g）と N-n-ペンチルスルファアミド（0.08g）から標題の化合物（0.16g）を得た。

〔化合物（82）の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 0.76(3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.17-1.22(4H, m), 1.38-1.44(2H, m), 2.49(3H, s), 2.87(2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 5.54(2H, s), 6.38(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.62-7.71(2H, m), 7.78(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.85(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 8.06(1H, s), 11.55(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1661cm^{-1} 。

mp : 194.9-196.0°C。

【0215】

実施例 8 3

<6-((ベンジルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(4-ブromo-2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(83)の合成>

実施例1の方法に従い、1-(4-ブromo-2-クロロベンジル)-6-カルボキシー-2-メチルベンズイミダゾール(0.200g)とN-ベンジルスルファアミド(0.098g)から標題の化合物(0.09g)を得た。

[化合物(83)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.15(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.54(2H, s), 6.36(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.08(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.17(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.28(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.86(1H, s), 7.94(1H, s), 8.33(1H, brt), 11.57(1H, brs)。

IR(Nujol): 1672cm^{-1} 。

mp: $191.1-191.8^\circ\text{C}$ 。

【0216】

実施例84

<6-((N-n-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(84)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.18g)とn-ブチルスルファミド(0.126g)から標題の化合物(0.16g)を得た。

[化合物(84)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.77(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.23(2H, m), 1.40(2H, m), 1.40(2H, m), 2.49(3H, s), 2.88(2H, m), 3.73(3H, s), 5.50(2H, s), 6.50(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.82(1H, dd, $J=8.7$ および 2.5Hz), 7.13(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.69(1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 7.77(1H, dd, $J=1.6$ および 8

mp: $185-188^\circ\text{C}$ 。

【0217】

実施例 85

<1-(2-クロロ-4-(エチルオキシ)ベンジル)-6-((N-エチルアミノスルホニル)カルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(85)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(エチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.150g)とN-エチルスルファアミド(0.070g)から標題の化合物(0.086g)を得た。

[化合物(85)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.03(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.28(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.91-2.97(2H, m), 3.99(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.49(2H, s), 6.48(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.81(1H, dd, $J=8.9$ および 2.5Hz), 7.11(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.66-7.70(1H, m), 7.77(1H, dd, $J=8.6$ および 1.5Hz), 8.08(1H, s), 11.59(1H, brs)。

IR(Nujol): 1667cm^{-1} 。

mp: $181.4-183.2^\circ\text{C}$ 。

【0218】

実施例 86

<1-(2-クロロ-4-(エチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-((n-プロピルアミノスルホニル)カルバモイル)ベンズイミダゾール(86)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(エチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.150g)とN-n-プロピルスルファアミド(0.065g)から標題の化合物(0.084g)を得た。

[化合物(86)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.79(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.27(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.43(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 2.82-2.87(2H, m), 3.99(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.49(2H, s), 6.48(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.81(1H, dd, $J=8.8$ および 2.4Hz), 7.11(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.71(1H, brs), 7.77(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.06(1H, s), 11.56(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1667cm^{-1} 。

MASS(FD) : m/z 464 (M)。

mp : $175.3-176.2^{\circ}\text{C}$ 。

【0219】

実施例 87

<6-(n-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(エチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(87)の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(エチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.200g)とN-n-ブチルスルファアミド(0.115g)から標題の化合物(0.200g)を得た。

[化合物(87)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.77(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.20-1.30(5H, m), 1.37-1.44(2H, m), 2.48(3H, s), 2.88(2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 3.99(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.49(2H, s), 6.48(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.80(1H, dd, $J=8.7$ および 2.5Hz), 7.11(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.66-7.70(2H, m), 7.77(1H, dd, $J=8.4$ および 1.6Hz), 8.07(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 11.56(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1667cm^{-1} 。

mp : $180.0-181.3^{\circ}\text{C}$ 。

【0220】

実施例 88

<1-(2-クロロ-4-(ペンチルオキシ)ベンジル)-6-(n-エチルアミノスルホニル)カルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(88)の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(ペンチル

[化合物(88)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.77(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.20-1.30(5H, m), 1.37-1.44(2H, m), 2.48(3H, s), 2.88(2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 3.99(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.49(2H, s), 6.48(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.80(1H, dd, $J=8.7$ および 2.5Hz), 7.11(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.66-7.70(2H, m), 7.77(1H, dd, $J=8.4$ および 1.6Hz), 8.07(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 11.56(1H, brs)。

27-1.37(4H, m), 1.62-1.70(2H, m), 2.90-2.97(2H, m), 3.93(2H, t, J=6.6Hz), 5.49(2H, s), 6.48(1H, d, J=8.5Hz), 6.81(1H, dd, J=8.6 および 2.0Hz), 7.11(1H, d, J=2.5Hz), 7.62-7.69(2H, m), 7.77(1H, d, J=8.6Hz), 8.08(1H, s), 11.59(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1667cm^{-1} 。

mp : 179.2-181.4°C。

【0221】

実施例 89

<1-(2-クロロ-4-(ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-(n-プロピルアミノスルホニル)カルバモイル)ベンズイミダゾール(89)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.200g)とN-n-プロピルスルファアミド(0.100g)から標題の化合物(0.142g)を得た。

[化合物(89)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.79(3H, t, J=7.4Hz), 0.86(3H, t, J=6.8Hz), 1.25-1.38(4H, m), 1.39-1.47(2H, m), 1.62-1.69(2H, m), 2.82-2.88(2H, m), 3.93(2H, t, J=6.5Hz), 5.49(2H, s), 6.48(1H, d, J=8.7Hz), 6.81(1H, dd, J=8.7 および 2.5Hz), 7.11(1H, d, J=2.4Hz), 7.64(1H, d, J=8.5Hz), 7.68-7.72(1H, m), 7.77(1H, d, J=8.5Hz), 8.07(1H, s), 11.57(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1667cm^{-1} 。

MASS(FD) : m/z 506 (M)。

mp : 176.4-179.1°C。

【0222】

実施例 90

<6-(n-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(90)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(ペンチル

オキシ) ベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (0.200g) と N-n-ブチルスルファアミド (0.10g) から標題の化合物 (0.14g) を得た。

[化合物 (90) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 0.77(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 0.86(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.19-1.43(8H, m), 1.63-1.69(2H, m), 2.48(3H, s), 2.88(2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 3.93(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 5.49(2H, s), 6.47(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.80(1H, dd, $J=8.8$ および 2.5Hz), 7.11(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.62-7.69(2H, m), 7.77(1H, dd, $J=8.4$ および 1.6Hz), 8.07(1H, s), 11.56(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1672cm^{-1} 。

mp : $173.5-175.2^\circ\text{C}$ 。

【0223】

実施例 91

< 1 - (2-クロロ-4-(2-フリル) ベンジル) - 6 - ((n-エチルアミノスルホニル) カルバモイル) - 2-メチルベンズイミダゾール (91) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー 1 - ((2-クロロ-4-(2-フリル) ベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (0.200g) と N-n-エチルスルファアミド (0.088g) から標題の化合物 (0.141g) を得た。

[化合物 (91) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.01(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.89-2.95(2H, m), 5.59(2H, s), 6.56(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.59(1H, dd, $J=3.4$ および 1.9Hz), 7.05(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.55(1H, dd, $J=8.1$ および 2.0Hz), 7.64(1H, brs), 7.66(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.79(1H, dd, $J=8.4$ および 1.5Hz), 7.87(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.09(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 11.59(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1667cm^{-1} 。

【0224】

実施例 92

< 1 - (2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル) - 2-メチル-6-(n-プロピルアミノスルホニル)カルバモイル)ベンズイミダゾール(92)の合成 >

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.200g)とN-n-プロピルスルファミド(0.098g)から標題の化合物(0.105g)を得た。

[化合物(92)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.77(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.37-1.46(2H, m), 2.51(3H, s), 2.84(2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 5.59(2H, s), 6.56(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.59(1H, dd, $J=3.5$ および 1.7Hz), 7.05(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.66(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.68-7.71(1H, m), 7.76(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.78(1H, dd, $J=8.3$ および 1.5Hz), 7.87(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 8.10(1H, s), 11.56(1H, brs)

IR(Nujol): 1656cm^{-1} 。

MASS(FD): m/z 486 (M)。

mp: $177.8-180.2^\circ\text{C}$ 。

【0225】

実施例93

< 6-(n-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(93)の合成 >

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.337g)とN-n-ブチルスルファミド(0.228g)から標題の化合物(0.23g)を得た。

[化合物(93)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.74(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.21(2H, m), 1.37(2H, m), 2.51(3H, s), 2.87(2H, m), 5.59(2H, s), 6.56(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.59(1H, m), 7.04(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.66(2H, m), 7.75(1H, s), 7.78(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.87(1H, s), 8.09(1H, s), 11.58(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1667cm^{-1} 。

mp : $205.0-205.3^{\circ}\text{C}$ 。

【0226】

実施例 94

<6-(ベンジルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(94)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.337g)とN-ベンジルスルファミド(0.279g)から標題の化合物(0.23g)を得た。

〔化合物(94)の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.51(3H, s), 4.14(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 5.58(2H, s), 6.53(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.59(1H, m), 7.06(2H, m), 7.15(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.27(2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.57(1H, dd, $J=8.1$ および 1.4Hz), 7.64(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.72(1H, dd, $J=8.6$ および 1.4Hz), 7.76(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 7.89(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.98(1H, s), 8.31(1H, m), 11.59(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1656cm^{-1} 。

mp : $187.3-187.5^{\circ}\text{C}$ 。

【0227】

実施例 95

<1-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチル-6-(N-n-プロピルアミノスルホニル)カルバモイル)ベンズイミダゾール(95)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.150g)とN-プロピルスルファアミド(0.082g)から標題の化合物(0.045g)を得た。

〔化合物(95)の物性〕

, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.06(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.40(1H, s), 7.65(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.77(1H, m), 7.78(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.07(1H, s), 11.55(1H, brs)

mp : 174.3-175.7°C。

【0228】

実施例 96

<6-((N-n-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(96)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.150g)とN-ブチルスルファアミド(0.090g)から標題の化合物(0.076g)を得た。

[化合物(96)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 0.77(3H, t, J=7.3Hz), 1.13(3H, t, J=7.4Hz), 1.19-1.27(2H, m), 1.36-1.43(2H, m), 2.54-2.59(2H, m), 2.88(2H, q, J=7.4Hz), 5.53(2H, s), 6.38(1H, d, J=8.3Hz), 7.06(1H, d, J=7.5Hz), 7.40(1H, s), 7.63-7.68(2H, m), 7.77(1H, d, J=8.5Hz), 8.06(1H, s), 11.55(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1667cm⁻¹。

mp : 169.3-171.0°C。

【0229】

実施例 97

<6-((N-n-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-n-ヘキシルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(97)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-ヘキシルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.150g)とN-ブチルスルファアミド(0.077g)から標題の化合物(0.092g)を得た。

[化合物(97)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm) : 0.76(3H, t, J=7.4Hz), 0.75-0.84(3H, m), 1.20-1.27(8H, m), 1.36-1.43(2H, m), 1.47-1.54(2H, m), 2.50-2.55(2H, m), 2.86-2.90(2H, m), 5.53(2H, s), 6.38(1H, d, J=8.0Hz), 7.04(1H, d, J=8.1Hz), 7.38(1H, s), 7.64-7.71(2H, m), 7.78(1H, dd, J=8.4 および 2.0Hz), 8.08(1H, s), 11.55(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1667cm^{-1} 。

mp : $172.1-173.4^{\circ}\text{C}$ 。

【0230】

試験例

<db/dbマウスを用いた血糖降下作用>

試験化合物

1-(2-クロロ-4-(n-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(15)

6-((n-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(76)

【0231】

使用動物

C57BL/KsJ-dbm db+/db+, C57BL/KsJ-dbm +m/+m (Jackson Laboratory) の5週齢の雌性マウスを購入し、2~3週間の馴化期間の後実験に用いた。

【0232】

薬物調製

乳鉢を用いて検体を粉末餌(CE-2、日本クレア)に混合した。混合比は0.01%の割合とした。群毎に2回/週給餌し、給餌量と残餌量を記録してその差から摂餌量を算出した。

【0233】

試験スケジュール

雌性db/dbマウスを体重、血糖値、血漿中トリグリセライド濃度に基づいて群分けした後、14日間薬物の混餌投与を行なった(実験期間は8週齢~10週齢)。7日目と14日目の午前中に、ヘパリン処理を施したガラスキャピラリーチ

管内に血液を採取し、血漿を分離し、血漿中のトリグリセライド濃度、血漿インスリン濃度、7日目に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度を測定し、14日目に体重を測定した。最終採血後

CO₂ガスにより屠殺した。

【0234】

測定法

血糖値の測定には10～15 μ lの血漿を用い、グルコース酸化酵素法（グルコースCII-テストワコー、和光純薬）により測定した。血漿中トリグリセライド濃度の測定には10～15 μ lの血漿を用い、GPO-p-クロロフェノール法（トリグリセライドG-テストワコー）又はGPO-DAOS法（トリグリセライドE-テストワコー）により測定した。上記の測定は採血後速やかに行なった。血漿インスリン濃度の測定には20 μ lの血漿（-20℃で保存可能）を用い、抗体法（ファデセフインスリンRIAキット、カビファルマシア）により測定した。

【0235】

結果

db/dbマウスの対照群と、+/+マウスの血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の差を100%として、被験薬剤投与群の血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の降下率(%)を求めた。結果は、化合物(15)を1mg/kgを投与した場合、血糖降下作用が79%、TG濃度降下作用が69%であり、化合物(76)を1mg/kgを投与した場合、血糖降下作用が71%、TG濃度降下作用が98%であった。

【0236】

【発明の効果】

新規なベンズイミダゾール誘導体または医薬として許容されるその塩を提供した。これらの化合物または医薬として許容されるその塩は、血糖降下活性またはPDE5阻害作用を有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病性合併症（糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症等）、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、もしくは高血圧症、または狭心症、高血圧、肺高血圧

、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症等）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリン等により誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮的動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンス等）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症等）、腎炎、悪液質（例えば、癌・結核・内分泌性疾患およびエイズ等の慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振等による進行性の体重減少）、脾炎、もしくはPTCA後の再狭窄等の治療剤として有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】

化合物（1）～（5）の化学式を示す図である。

【図2】

化合物（6）～（10）の化学式を示す図である。

【図3】

化合物（11）～（15）の化学式を示す図である。

【図4】

化合物（16）～（20）の化学式を示す図である。

【図5】

化合物（21）～（25）の化学式を示す図である。

【図6】

化合物（26）～（30）の化学式を示す図である。

【図8】

化合物（36）～（40）の化学式を示す図である。

【図 9】

化合物 (4 1) ～ (4 5) の化学式を示す図である。

【図 1 0】

化合物 (4 6) ～ (5 0) の化学式を示す図である。

【図 1 1】

化合物 (5 1) ～ (5 5) の化学式を示す図である。

【図 1 2】

化合物 (5 6) ～ (6 0) の化学式を示す図である。

【図 1 3】

化合物 (6 1) ～ (6 5) の化学式を示す図である。

【図 1 4】

化合物 (6 6) ～ (7 0) の化学式を示す図である。

【図 1 5】

化合物 (7 1) ～ (7 5) の化学式を示す図である。

【図 1 6】

化合物 (7 6) ～ (8 0) の化学式を示す図である。

【図 1 7】

化合物 (8 1) ～ (8 5) の化学式を示す図である。

【図 1 8】

化合物 (8 6) ～ (9 0) の化学式を示す図である。

【図 1 9】

化合物 (9 1) ～ (9 4) の化学式を示す図である。

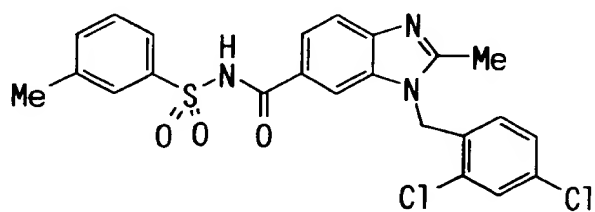
【図 2 0】

化合物 (9 5) ～ (9 7) の化学式を示す図である。

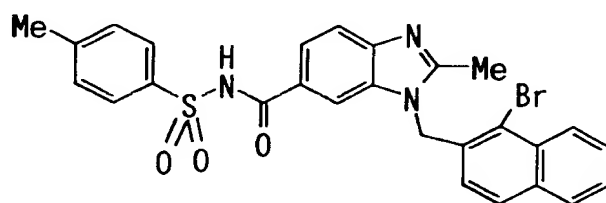
特平 10-3668

【書類名】 図面

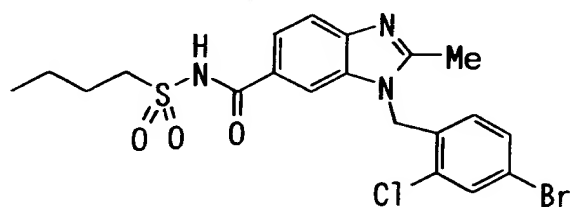
【図 1】



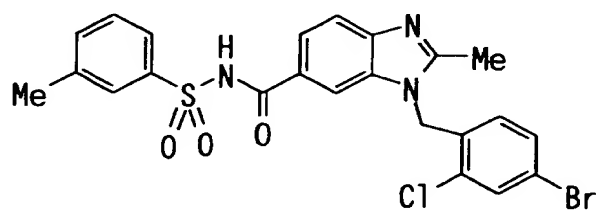
(1)



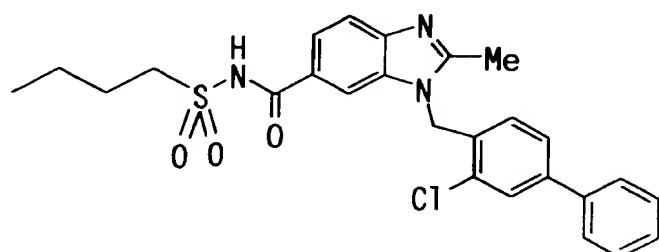
(2)



(3)



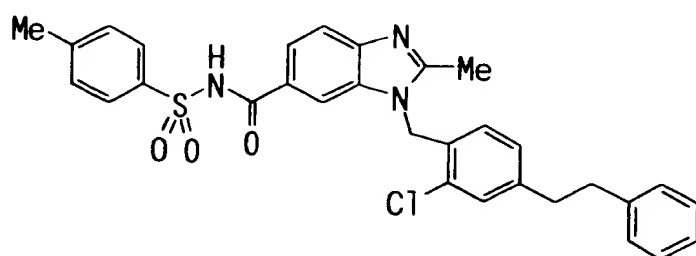
(4)



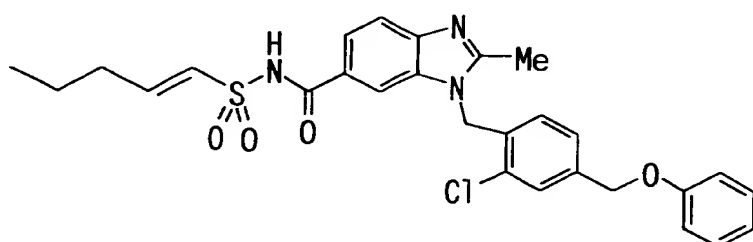
(5)

特平 10-3668

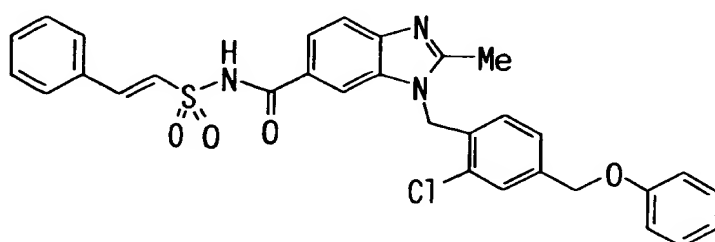
【图2】



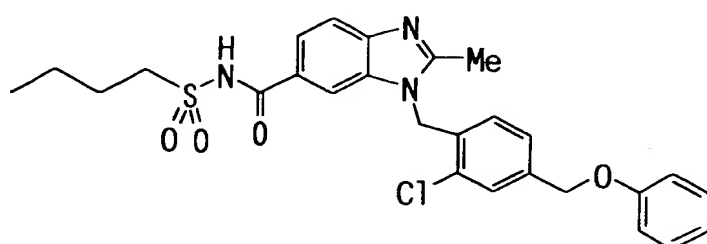
(6)



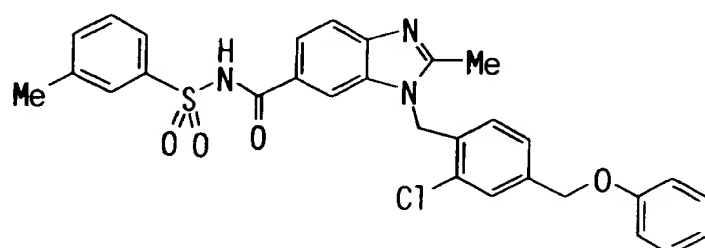
(7)



(8)

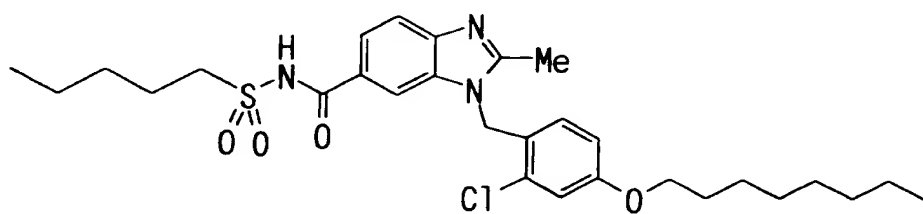


(9)

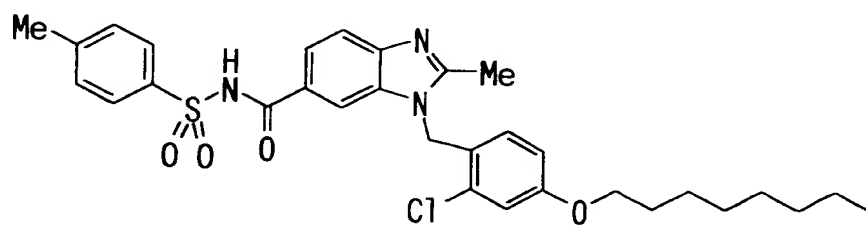


(10)

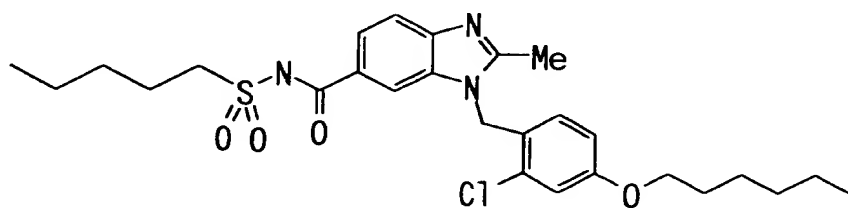
【図3】



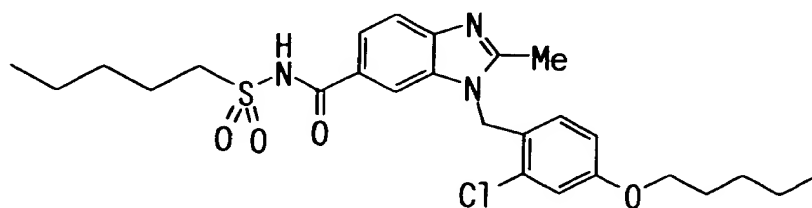
(11)



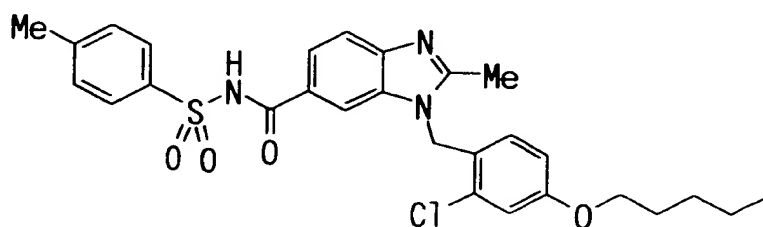
(12)



(13)



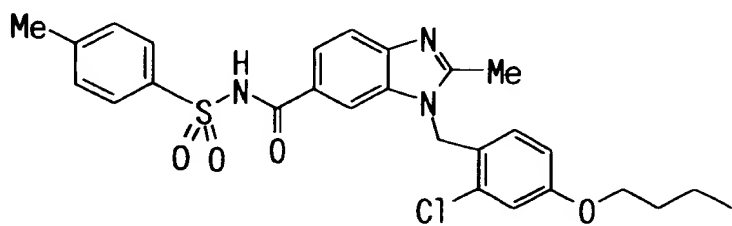
(14)



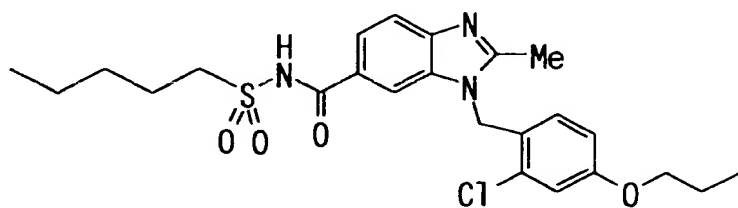
(15)

特平 10-3668

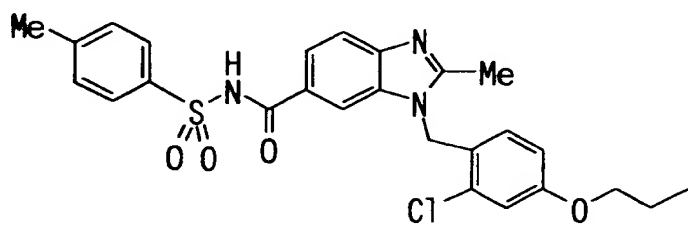
【図4】



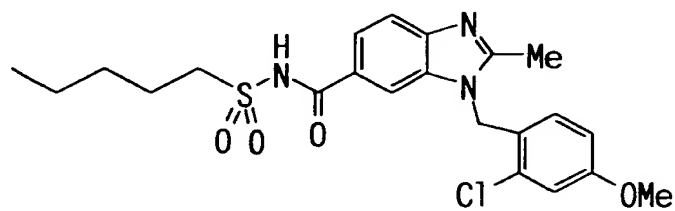
(16)



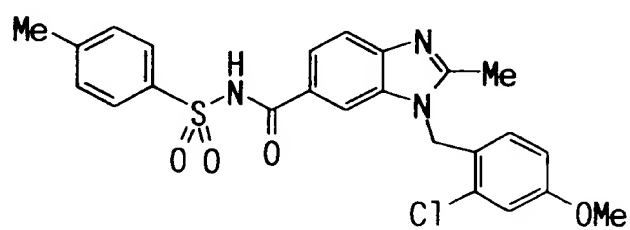
(17)



(18)



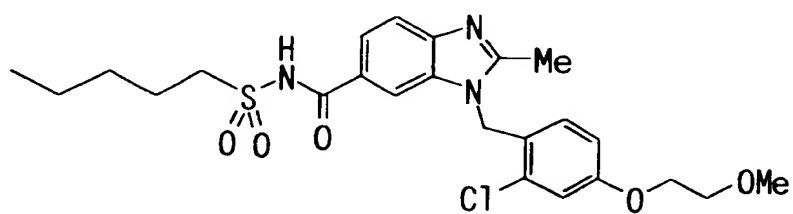
(19)



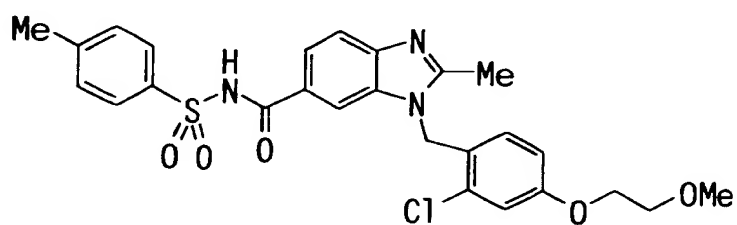
(20)

特平 10-3668

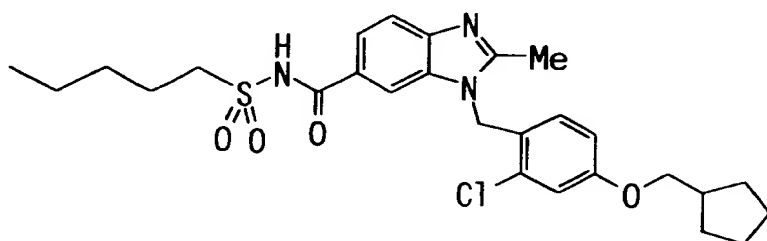
【図 5】



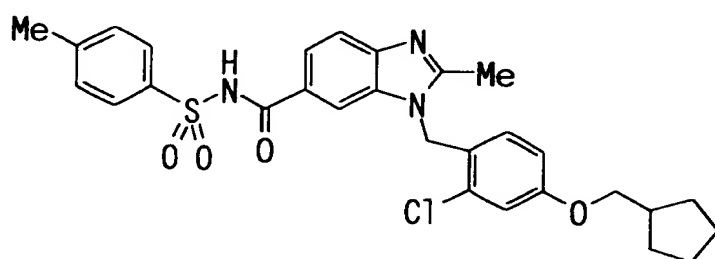
(21)



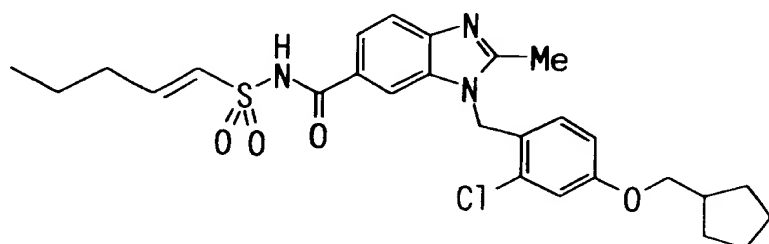
(22)



(23)

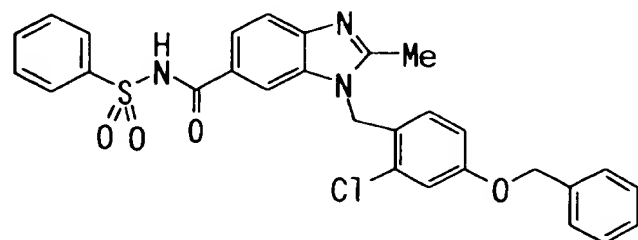


(24)

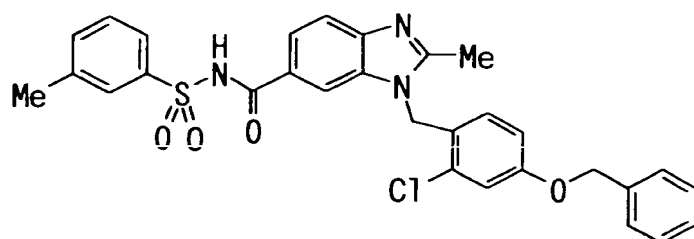


(25)

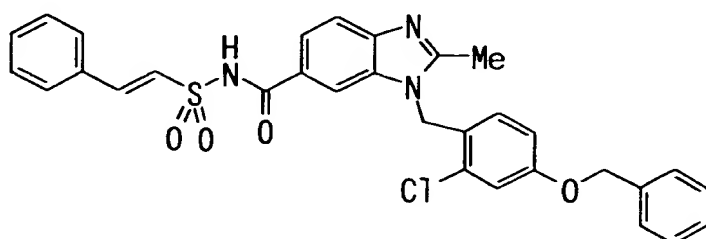
【图 6】



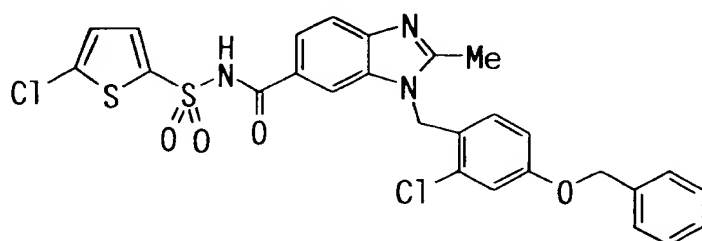
(26)



(27)



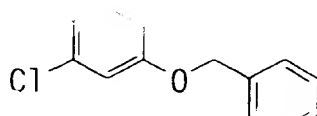
(28)



(29)

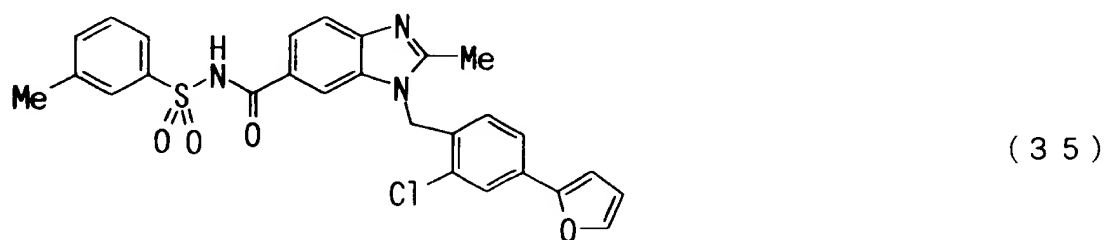
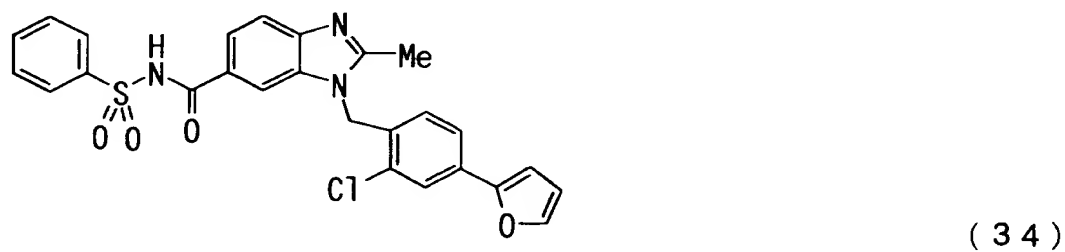
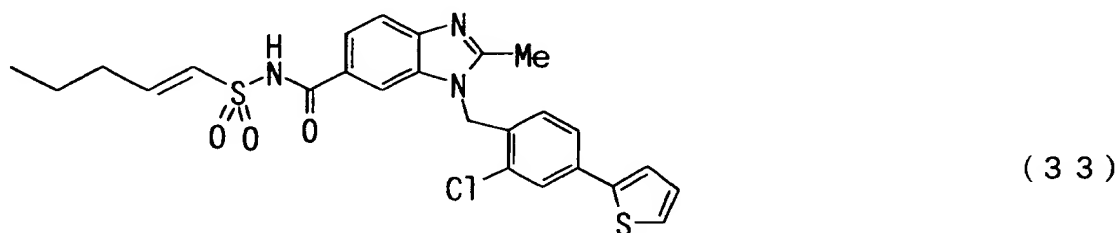
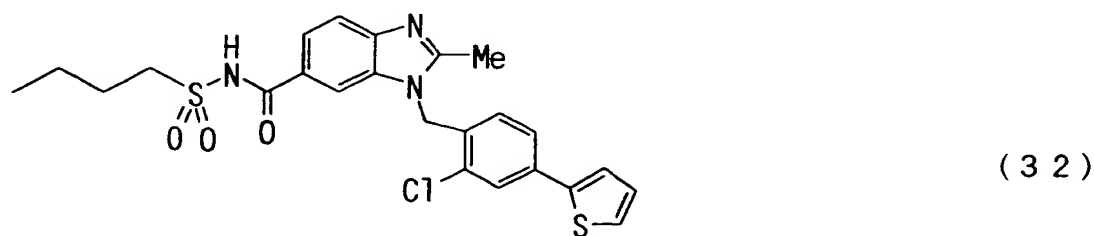
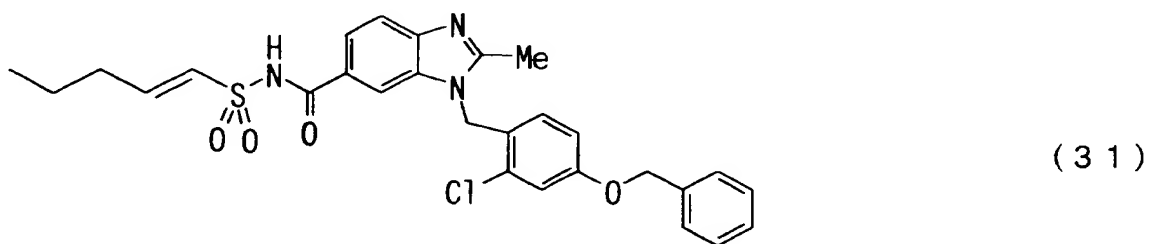
N

000



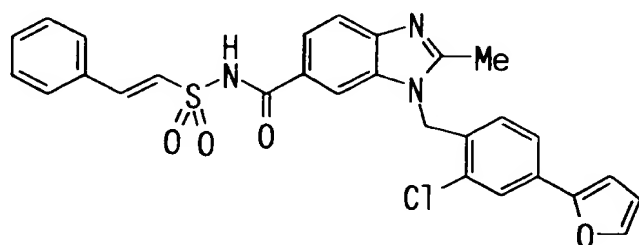
(30)

【図 7】

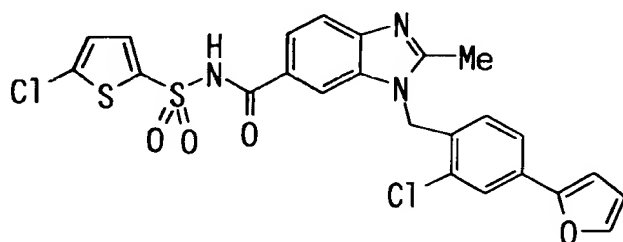


特平 10-3668

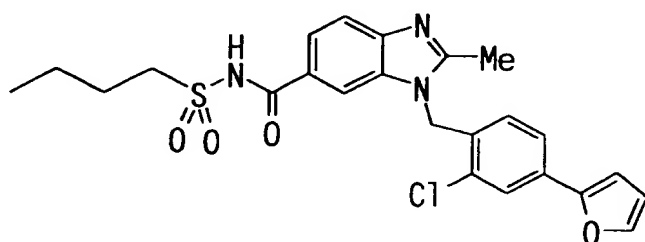
【図 8】



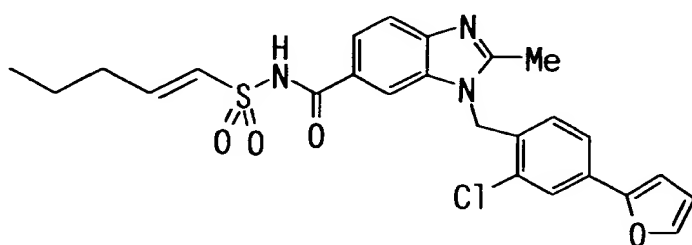
(36)



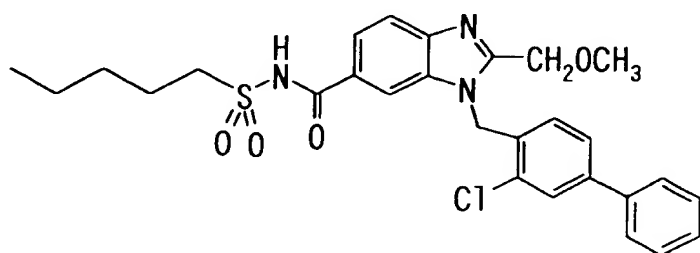
(37)



(38)

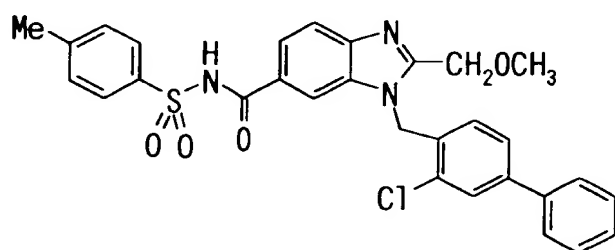


(39)

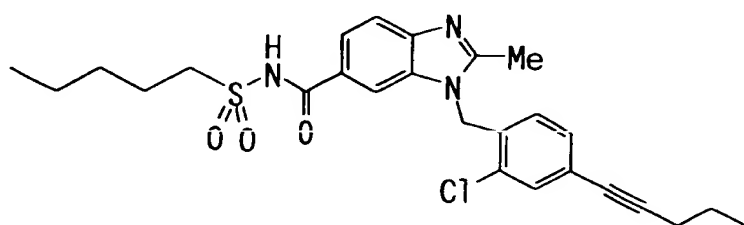


(40)

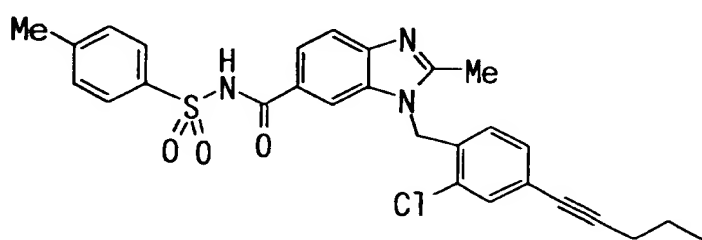
【図 9】



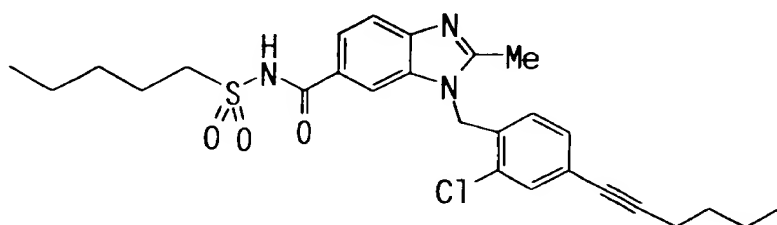
(41)



(42)



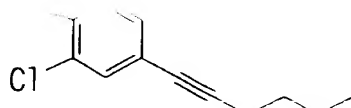
(43)



(44)

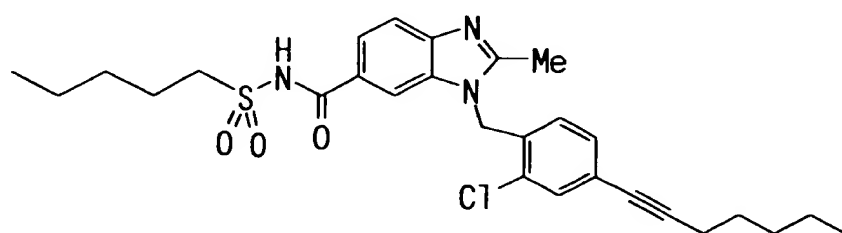
Me

0 0 0

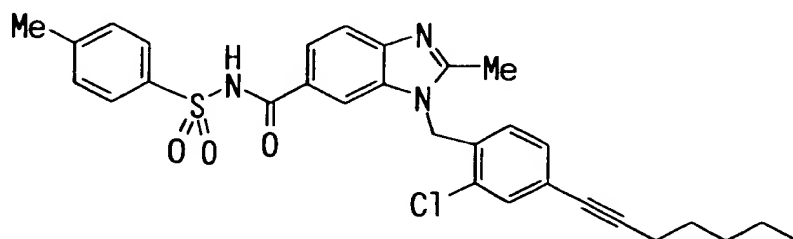


(45)

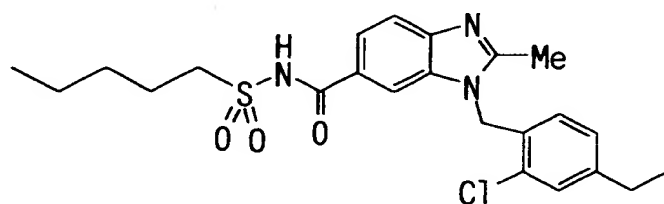
【図 1 0】



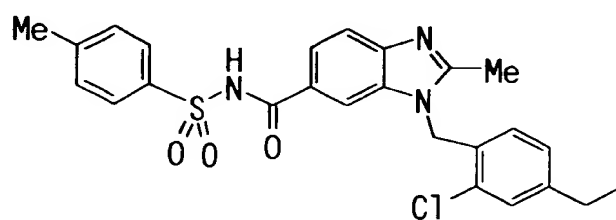
(46)



(47)

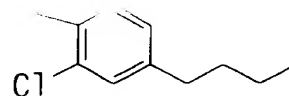


(48)



(49)

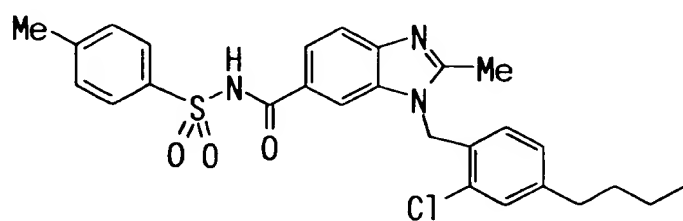
000



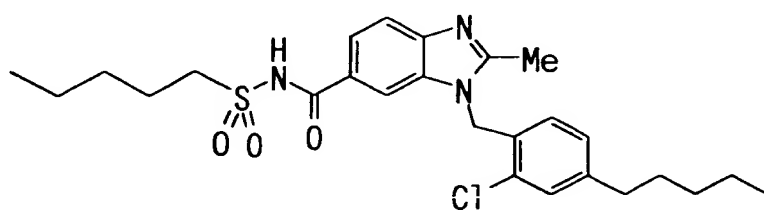
(50)

特平 10-366870

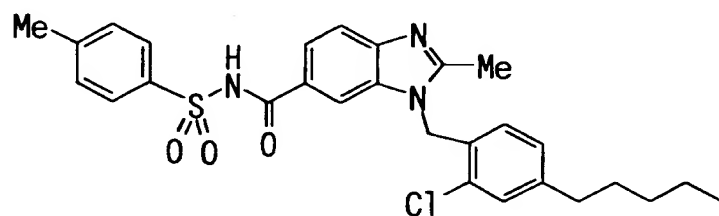
【図 11】



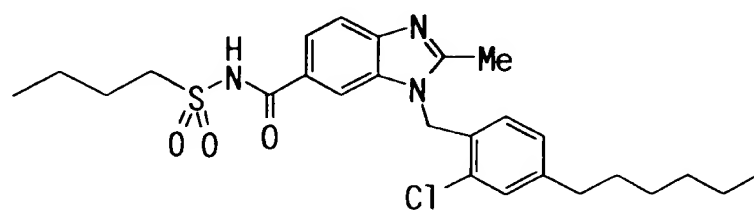
(51)



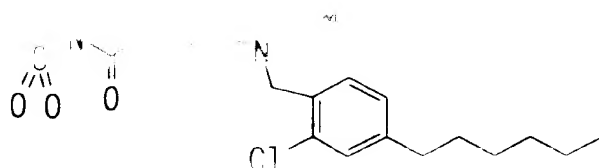
(52)



(53)

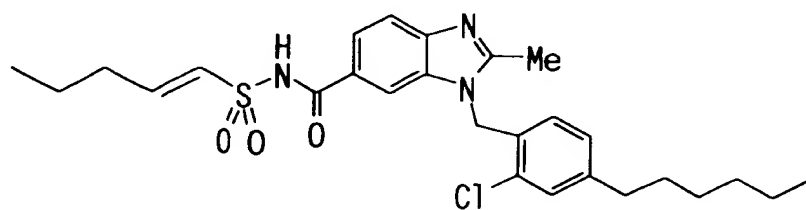


(54)

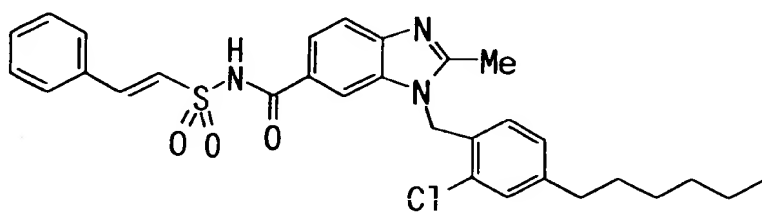


特平 10-366870

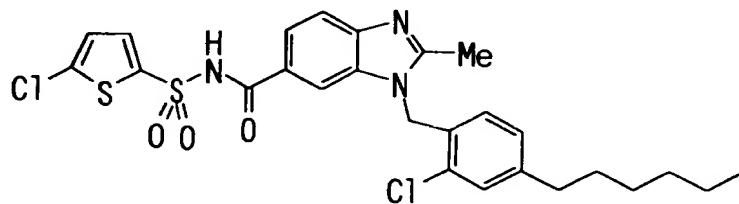
【図 12】



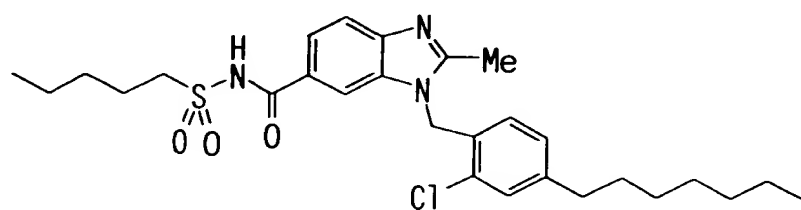
(56)



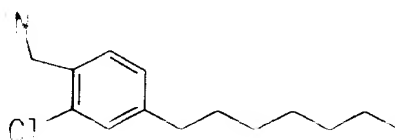
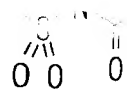
(57)



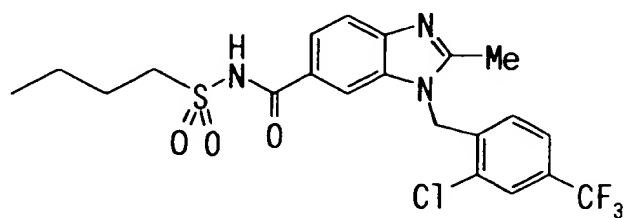
(58)



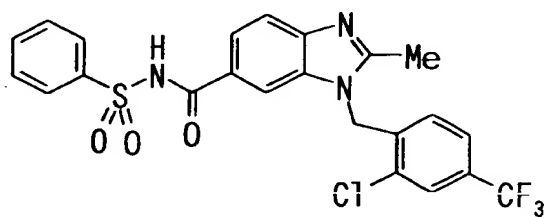
(59)



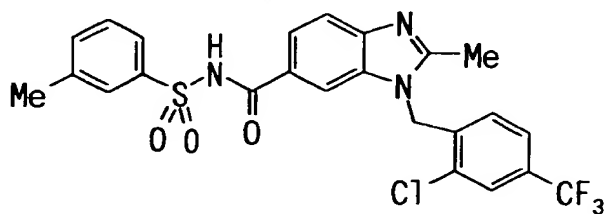
【図 13】



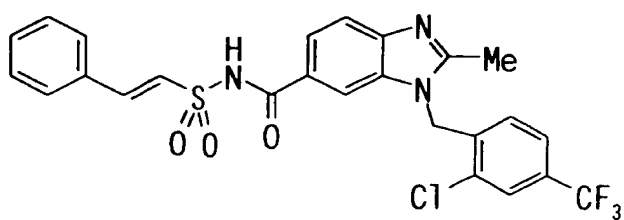
(61)



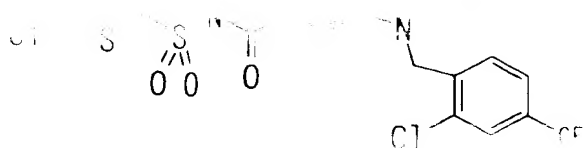
(62)



(63)

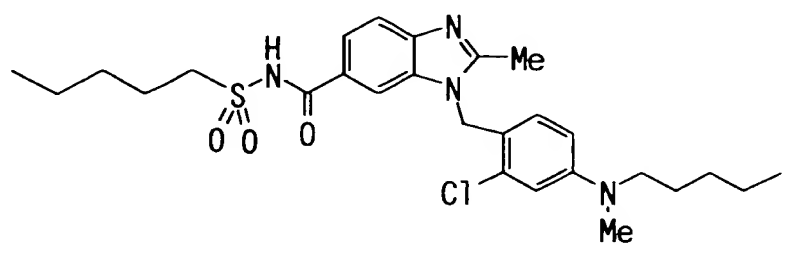


(64)

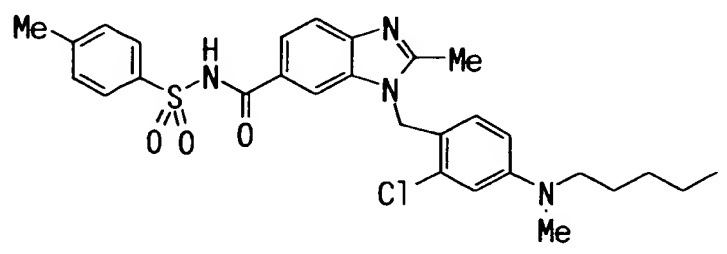


(65)

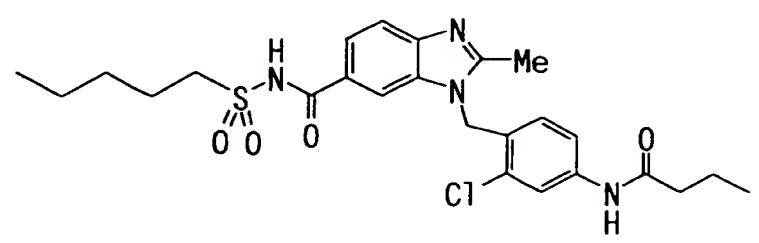
【図 14】



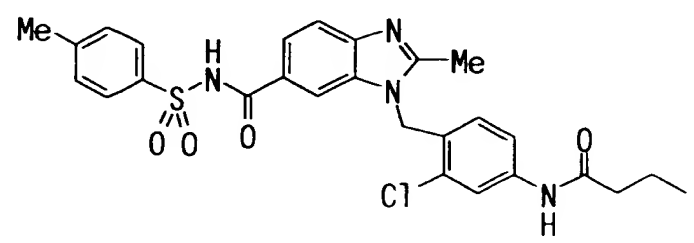
(66)



(67)



(68)

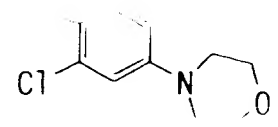


(69)

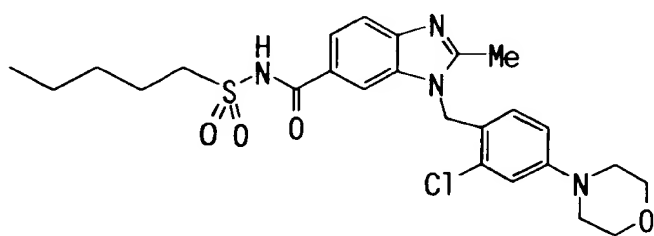
M₂

M₁

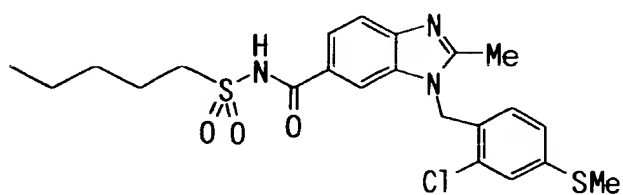
000



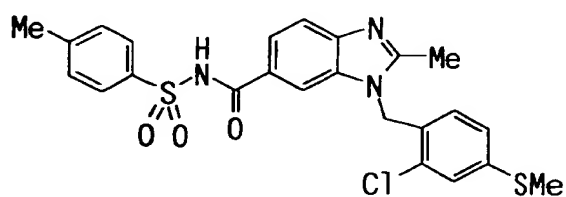
【図 15】



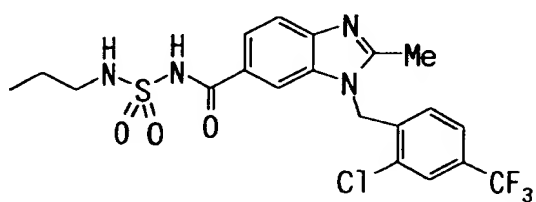
(71)



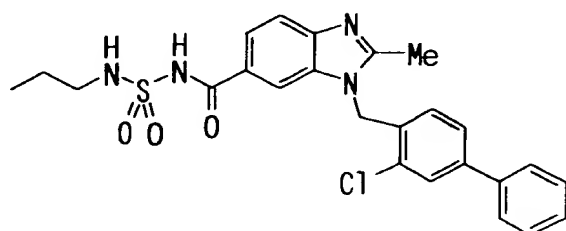
(72)



(73)



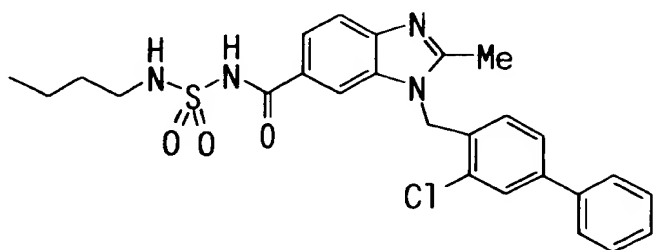
(74)



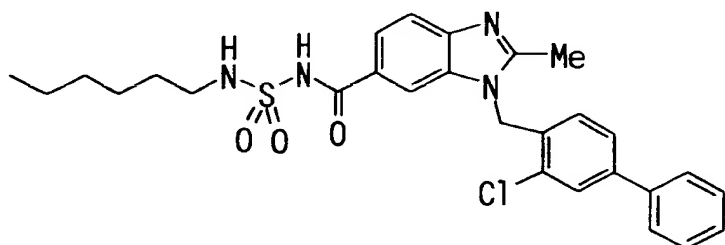
(75)

特平 10-3668

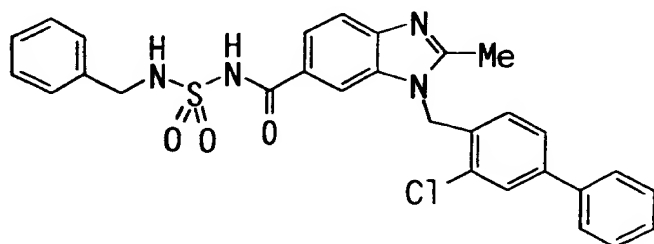
【図 16】



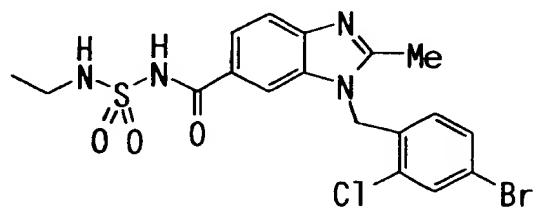
(76)



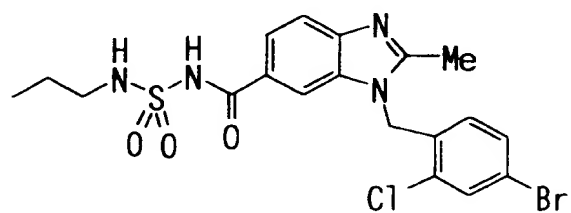
(77)



(78)



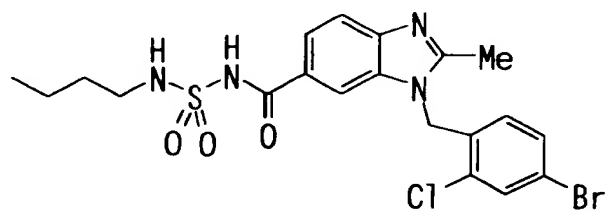
(79)



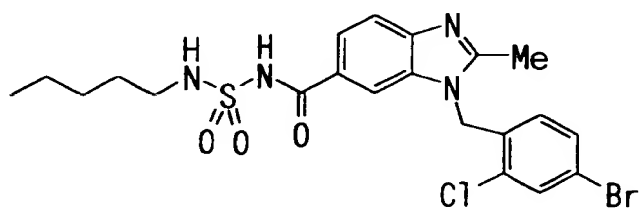
(80)

特平 10-3668

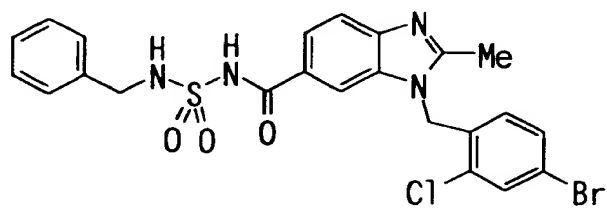
【図 17】



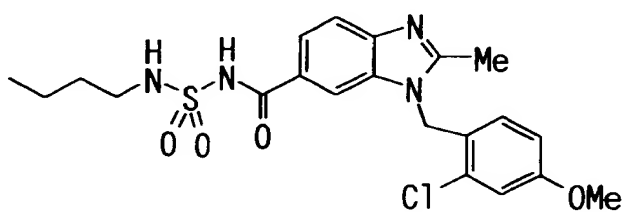
(81)



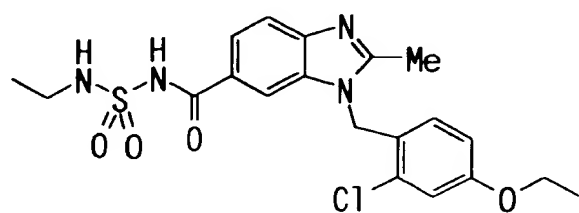
(82)



(83)



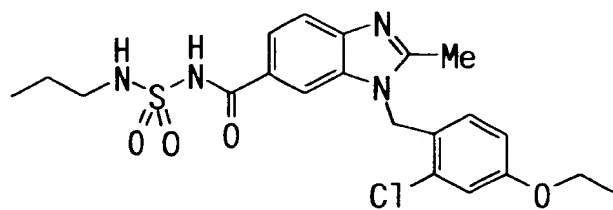
(84)



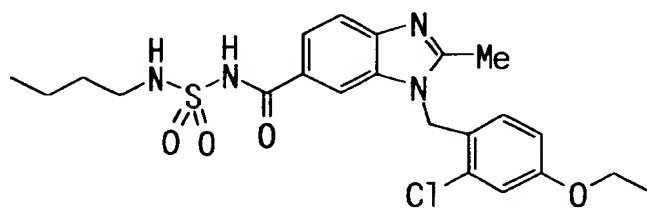
(85)

特平 10-3668

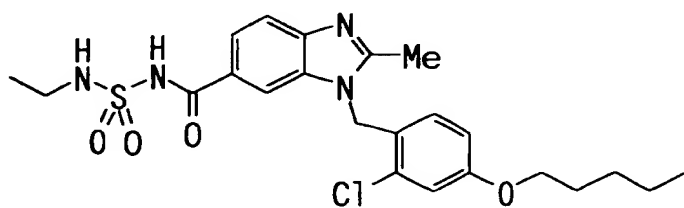
【図 18】



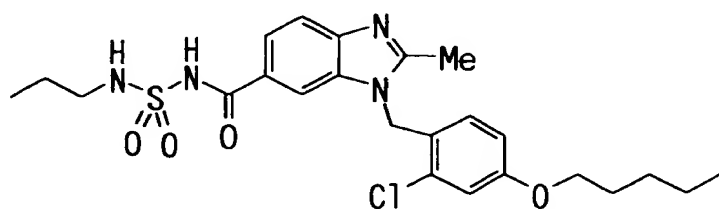
(86)



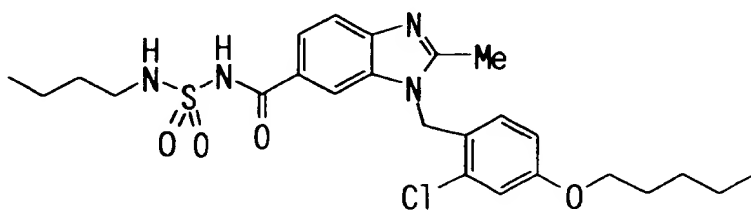
(87)



(88)

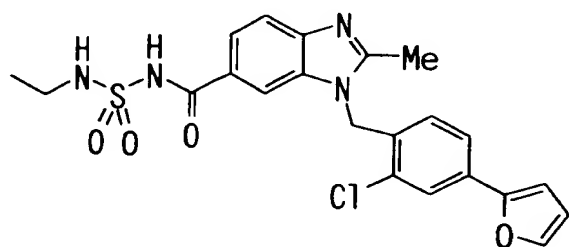


(89)

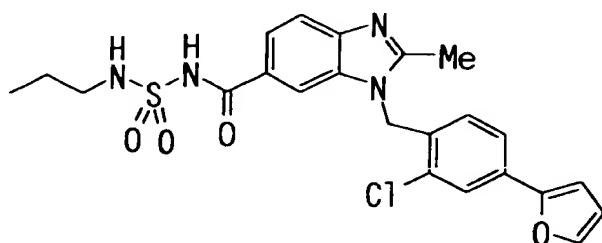


(90)

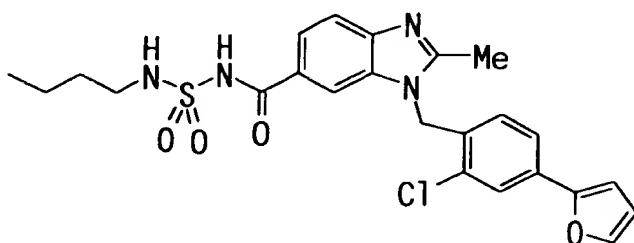
【图 19】



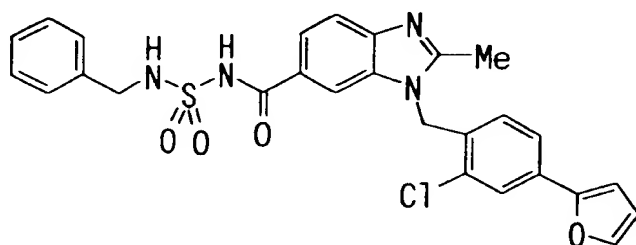
(91)



(92)

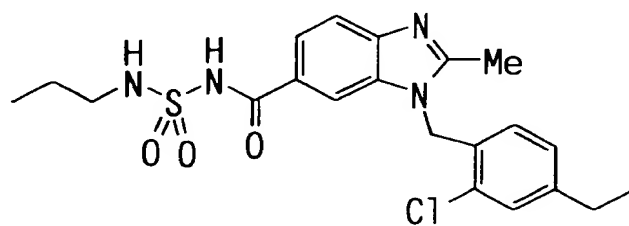


(93)

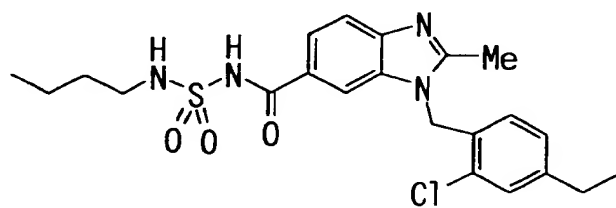


(94)

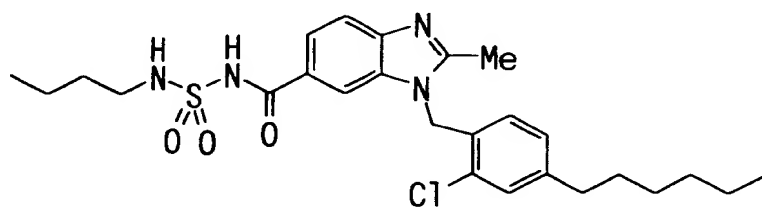
【図 20】



(95)



(96)



(97)

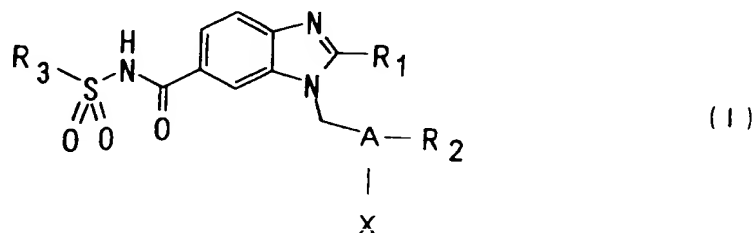
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 新規なベンズイミダゾール誘導体またはその塩を提供する。

【解決手段】 下式 (I)

【化 1】



(式中、 R_1 は低級アルキル基または低級アルキルオキシ低級アルキル基であり、

R_2 は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1から8のアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリールオキシ低級アルキル基、炭素数1から8のアルキルオキシ基、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ基、低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基、アリール低級アルキルオキシ基、炭素数3から8のアルキニル基、ハロ低級アルキル基、低級アルキルチオ基、N-置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、チエニル基、フリル基、またはモルホリノ基であり、 R_3 は低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、低級アルキルアリール基、アリール低級アルケニル基、ハロチエニル基、低級アルキルアミノ基またはアリール低級アルキルアミノ基であり、

Aはベンゼン環、ナフタレン環またはピリジン環を表し、

Xはハロゲン原子を表す。)

で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその塩を合成する。該誘導体または

その塩は血腫溶解剤として有用である。本発明は、血腫溶解剤の提供を目的とする。

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000005245]

| | |
|----------|---------------------|
| 1. 変更年月日 | 1990年 8月17日 |
| [変更理由] | 新規登録 |
| 住 所 | 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 |
| 氏 名 | 藤沢薬品工業株式会社 |